

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-041131

(43)Date of publication of application : 15.02.1994

(51)Int.Cl.

C07D477/00  
C07D519/00  
C07D519/00  
// A61K 31/40  
A61K 31/41  
A61K 31/415  
A61K 31/425  
A61K 31/435  
A61K 31/50  
A61K 31/53

(21)Application number : 05-049082

(71)Applicant : SANKYO CO LTD

(22)Date of filing : 10.03.1993

(72)Inventor : KAWAMOTO ISAO

ENDO ROKURO

MIYAUCHI MASAO

ISHIKAWA KATSUYA

YASUDA HIROSHI

OYA SATORU

UTSUI YUKIO

(30)Priority

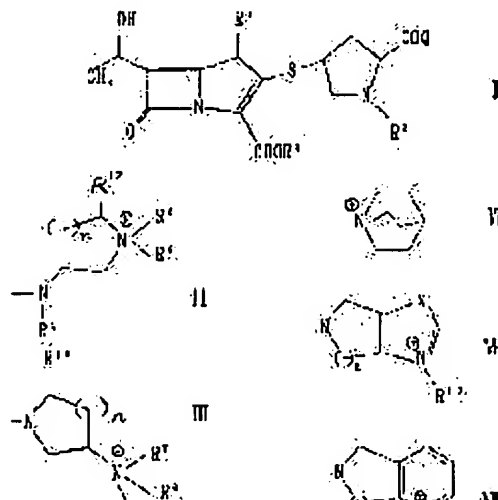
Priority number : 04 52163    Priority date : 11.03.1992    Priority country : JP

## (54) NOVEL CARBAPENEM DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the novel thienamycin derivative exhibiting an excellent antibacterial activity and stable against dehydropeptidases.

CONSTITUTION: A compound of formula I [R<sup>1</sup> is H, methyl; R<sup>2</sup> is H, a lower alkyl; R<sup>3</sup> is H, anion charge, a carboxyl-protecting group; Q is a group of formula II (R<sup>4</sup> is H, an alkyl; R<sup>1</sup>), group of formula III (R<sup>4</sup>-R<sup>9</sup> are alkyl), group of formula IV (Z is a group of formula V, VI, etc.; (n) is 1, 2], formula VII ((n) is 1, 2; R<sup>16</sup> is an alkyl; X is S,



N-R17; R17 is an alkyl, group of formula VIII ((n) is 1, 2; R18 is an alkyl), group of formula IX ((n) is 1, 2; R19 is an alkyl; Y is CH, N)], e.g. (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3S)-3-trimethylammoniopyrrolidine-1-ylcarbonyl]pyrrolidin-4-ylthio]6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-1-carbapen-2-em- carboxylate hydrochloride.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-41131

(43) 公開日 平成6年(1994)2月15日

| (51) Int.Cl. <sup>5</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号  | F I                              | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------|----------------------------------|--------|
| C 0 7 D 477/00            |       |         |                                  |        |
| 519/00                    | 3 0 1 | 8415-4C |                                  |        |
|                           | 3 1 1 | 8415-4C |                                  |        |
| // A 6 1 K 31/40          | A D Z | 9360-4C |                                  |        |
|                           |       | 7019-4C |                                  |        |
|                           |       |         | C 0 7 D 487/04                   | 1 3 4  |
|                           |       |         | 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 48 頁) 最終頁に続く |        |

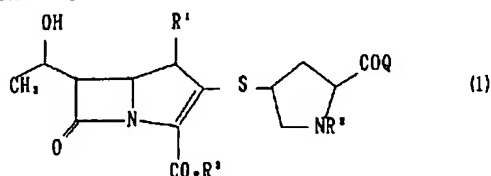
|              |                 |          |   |
|--------------|-----------------|----------|---|
| (21) 出願番号    | 特願平5-49082      | (71) 出願人 | 000001856<br>三共株式会社<br>東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 |
| (22) 出願日     | 平成5年(1993)3月10日 | (72) 発明者 | 川本 勲<br>東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内          |
| (31) 優先権主張番号 | 特願平4-52163      | (72) 発明者 | 遠藤 六郎<br>東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内         |
| (32) 優先日     | 平4(1992)3月11日   | (72) 発明者 | 宮内 正雄<br>東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内         |
| (33) 優先権主張国  | 日本 (J P)        | (74) 代理人 | 弁理士 大野 彰夫 (外2名)<br>最終頁に続く                 |

(54) 【発明の名称】 新規カルバベネム誘導体

(57) 【要約】

【構成】式

【化59】



を有するカルバベネム誘導体。式中、 $R^1$  は水素原子またはメチル基を、 $R^2$  は水素原子またはアルキル基を、 $R^3$  は水素原子または陰イオン電荷を、 $Q$  は四級窒素原子を有するヘテロシクリル基を示す。

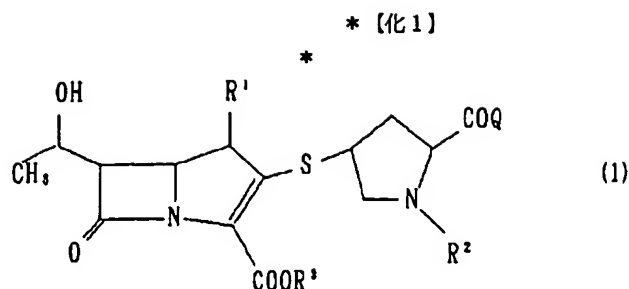
【効果】 化合物 (1) はすぐれた抗菌剤である。

1

2

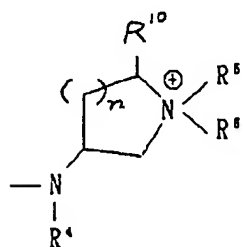
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式



を有する新規なカルバベネム誘導体またはその塩。式中、 $R^1$  は水素原子またはメチル基を示す。 $R^2$  は水素原子または低級アルキル基を示す。 $R^3$  は水素原子、陰イオン電荷またはカルボキシ基の保護基を示し、 $R^4$  が水素原子または保護基であるときは対イオンが存在する。 $Q$ は次の一般式①から⑥のうちのいずれかの第四級窒素原子を含む基を示す。一般式

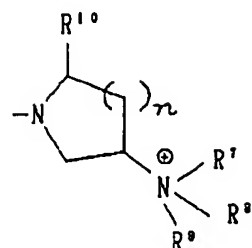
【化2】



(式中、 $R^4$  は水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。 $R^5$  および  $R^6$  は互に独立に置換基を有してもよい低級アルキル基を示すか若しくは  $R^4$  と  $R^5$  が結合してもよい  $-(CH_2)_m-$  基 ( $m$  は2または3を示す。)を示し、 $R^{10}$  は水素原子、カルバモイル基または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 $n$  は0または1を示す。)

一般式

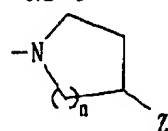
【化3】



(式中、 $R^7$  ,  $R^8$  または  $R^9$  は互に独立に置換基を有してもよい低級アルキル基または  $R^7$  と  $R^8$  若しくは  $R^7$  と  $R^{10}$  が結合してもよい  $-(CH_2)_p-(W)-(CH_2)_q-$  基 ( $p$  ,  $q$  は互に独立に0, 1, 2または3を示し、 $W$  は単結合、酸素原子または硫黄原子を示し、 $w$  は0または1を示し、 $p+q+w$  は2乃至6を示す。)、 $R^{10}$  は水素原子、カルバモイル基または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 $n$  は0または1を示す。)

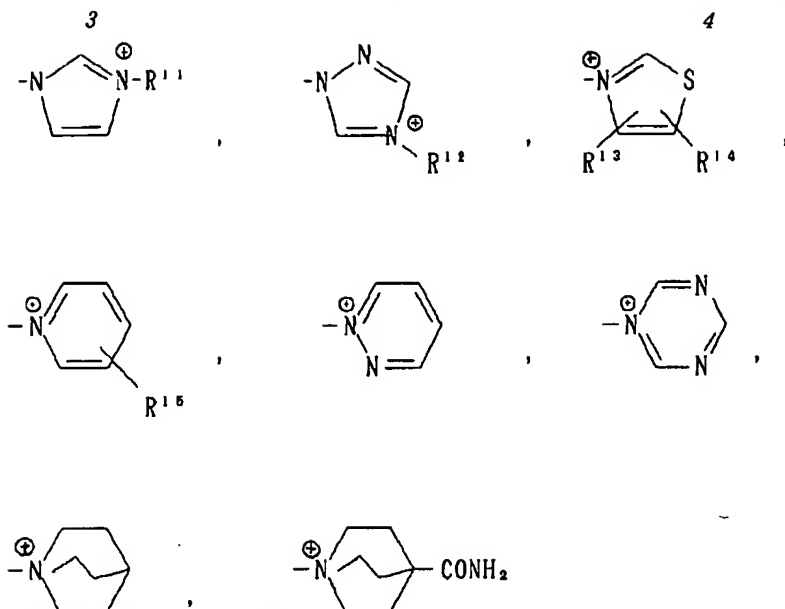
一般式

【化4】



(式中、 $n$  は1または2を示し、 $Z$  は次の基：

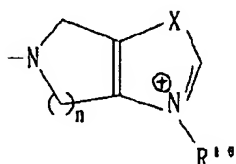
【化5】



(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基若しくはカルバモイル基を示す。)を示す。)

一般式

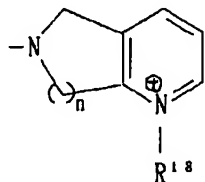
【化6】



(式中、 $n$ は1または2を示し、 $R^{16}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 $X$ は硫黄原子または $N-R^{17}$ 基(式中、 $R^{17}$ は低級アルキル基を示す。)を示す。)

一般式

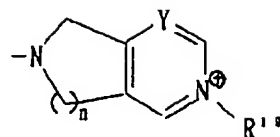
【化7】



(式中、 $n$ は1または2を示し、 $R^{18}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。)

一般式

【化8】



⑥

(式中、 $n$ は1または2を示し、 $R^{19}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 $Y$ は $CH$ または窒素原子を示す。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はすぐれた抗菌活性を示すチエナマイシン誘導体(1)に関する。

【0002】

【従来技術】チエナマイシン誘導体は、すぐれた抗菌活性を有しているが、人体内でデヒドロペプチダーゼIによって分解されてその活性を失い、尿中回収率が低いことが報告されている(H.Kropp et al., Antimicrob. Agents. Chemother., 22, 62, (1982); S.R.Norrby et al., Ibid., 23, 300(1983))。

【0003】

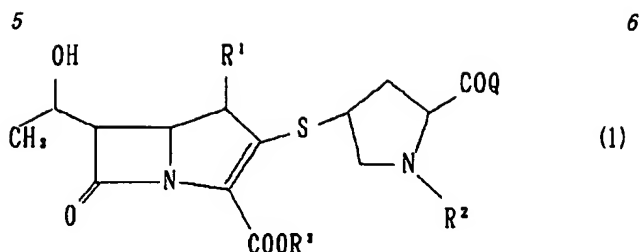
【発明が解決しようとする課題】発明者等は、新規なカルバペネム誘導体(1)がすぐれた抗菌活性を示し、かつデヒドロペプチダーゼIに対しても安定であることを見出し、本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は式

【0005】

【化9】



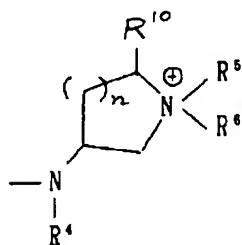
【0006】を有する新規なカルバペネム誘導体またはその塩である。

【0007】式中、 $R^1$  は水素原子またはメチル基を示す。 $R^2$  は水素原子または低級アルキル基を示す。 $R^3$  は水素原子、陰イオン電荷またはカルボキシ基の保護基を示し、 $R^3$  が水素原子または保護基であるときは対イオンが存在する。 $Q$ は次の一般式①から⑥のうちのいずれかの第四級窒素原子を含む基を示す。

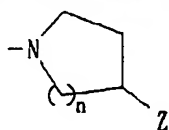
【0008】一般式

【0009】

【化10】



【0010】(式中、 $R^4$  は水素原子または置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。 $R^4$  および $R^5$  は互に独立に置換基を有してもよい低級アルキル基を示すか若しくは $R^4$  と $R^5$  が結合してもよい $-(CH_2)_m-$ 基 ( $m$  は2または3を示す。)を示し、 $R^{10}$ は水素原子、カルバモイル基または置換基を有してもよい低級アルキル基\*



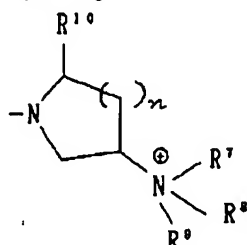
【0014】(式中、 $n$ は1または2を示し、 $Z$ は次の基:

\*を示し、 $n$ は0または1を示す。)

一般式

【0011】

【化11】



【0012】(式中、 $R^7$ 、 $R^8$  または $R^9$  は互に独立に置換基を有してもよい低級アルキル基または $R^7$  と $R^8$  若しくは $R^7$  と $R^{10}$  が結合してもよい $-(CH_2)_p-(W)-(CH_2)_q-$ 基 ( $p$ 、 $q$ は互に独立に0、1、2または3を示し、 $W$ は単結合、酸素原子または硫黄原子を示し、 $w$ は0または1を示し、 $p+q+w$ は2乃至6を示す。)、 $R^{10}$ は水素原子、カルバモイル基または置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 $n$ は0または1を示す。)

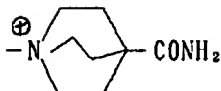
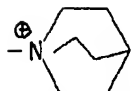
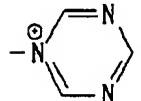
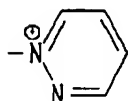
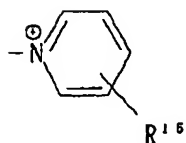
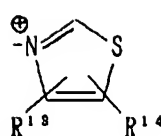
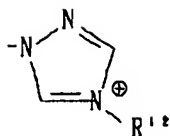
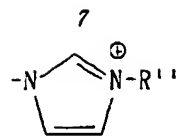
一般式

【0013】

【化12】

【0015】

【化13】

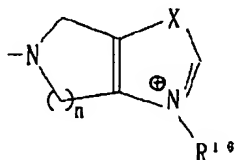


【0016】(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基若しくはカルバモイル基を示す。)を示す。)

一般式

【0017】

【化14】

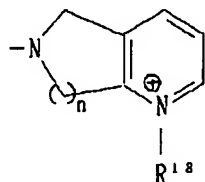


【0018】(式中、 $n$ は1または2を示し、 $R^{16}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 $X$ は硫黄原子または $N-R^{17}$ 基(式中、 $R^{17}$ は低級アルキル基を示す。)を示す。)

一般式

【0019】

【化15】

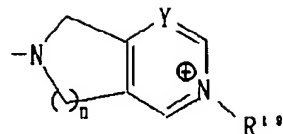


【0020】(式中、 $n$ は1または2を示し、 $R^{18}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基を示す。)

一般式

【0021】

【化16】



⑥

【0022】(式中、 $n$ は1または2を示し、 $R^{19}$ は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、 $Y$ はCHまたは窒素原子を示す。)

前記式中の $R^2$ および $R^{17}$ の低級アルキル基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルがあげられる。 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、

30  $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ の置換基を有してもよい低級アルキル基の低級アルキル基は前述した $R^2$ および $R^{17}$ の低級アルキル基と同意義を示し、その置換基はたとえば、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、スルホン酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、

アルカノイルアミノ基、アルカノイルオキシ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ウレイド基、カルバモイル基、モノまたはジ置換低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、モノまたはジ置換低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、モノもしくは

40 ジアルキルアミノ基、スルファモイル基、またはオキシ基があげられる。上記のハロゲン原子は、たとえば弗素、塩素または臭素原子があげられる。アルコキシ基は、たとえば、メトキシ、エトキシ、またはプロポキシがあげられる。アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基のアルキル基は $R^2$ および $R^{17}$ の低級アルキル基と同意義を示す。アルカノイルアミノ基は、たとえばアセチルアミノまたはプロピオニルアミノがあげられる。アルカノイルオキシ基は、たとえばアセトキシまたはプロピオニルオキシがあげられ

る。アルカノイル基は、たとえばアセチルまたはプロピオニルがあげられる。アルコキシカルボニル基は、たとえばメトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルがあげられる。モノまたはジ置換低級アルキルカルバモイル基、モノまたはジ置換低級アルキルカルバモイルオキシ基の低級アルキル基は、前述した $R^3$  および $R^{1'}$ の低級アルキル基と同意義を示す。

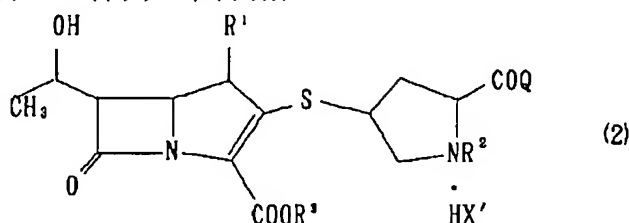
【0023】 $R^3$ のカルボキシ保護基は、たとえばメチル、エチルもしくはt-ブチルのようなアルキル基；ベンジル、ジフェニルメチル、4-ニトロベンジルもしくは2-ニトロベンジルのようなアラルキル基；アリル、2-クロロアリルもしくは2-メチルアリルのようなアルケニル基；2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2-ジプロモエチルもしくは2, 2, 2-トリプロモエチルのようなハロゲノアルキル基、2-トリメチルシリルエチル基、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチルのようなアルカノイルオキシアルキル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(イソプロポキシカル\*

\*ボニルオキシ)エチルのようなアルコキシカルボニルオキシアルキル基、フタリジル、インダニル、メトキシメチルまたは2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチルがあげられる。

【0024】化合物(1)の塩としては無毒性の酸付加塩、たとえば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸などのような無機酸との塩、フルオロスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸塩、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、リンゴ酸などのような有機酸との塩があげられる。化合物(1)と $HX'$ との酸付加塩は次のように書くことができる。

【0025】

【化17】



【0026】酸性の基または塩基性の基がQ基中存在するとき、本発明はこれらの官能基の塩基塩または酸塩をも包含し、たとえば塩基性の基の場合は前述の酸付加塩、酸性の基の場合には金属塩、たとえばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、トリエチルアミンのようなトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミンまたはフェネチルアミンのような有機塩基との塩があげられる。式(1)を有する化合物はその不斉炭素に基づく種々の異性体が存在する。式

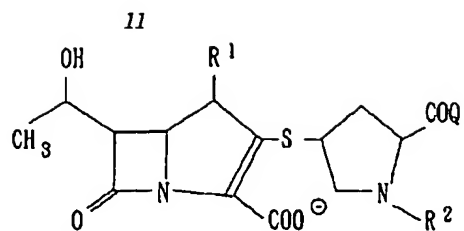
(1)はこれらの異性体の一つまたは混合物を示す。それらの異性体で好適なものとしては $R^1$ が水素原子では

チエナマイシンと同一配位である(5R, 6S)配位並びに6位置換基の水酸基を有する $\alpha$ 位の配位がR配位である化合物をあげることができる。 $R^1$ がメチル基においては1位の配位がR配位であり、5位および6位はチエナマイシンと同一配位である(5S, 6S)配位並びに6位置換基の水酸基を有する $\alpha$ 位の配位が、R配位である化合物をあげることができる。式(1)の好適な例を以下に示す。

【0027】

【化18】





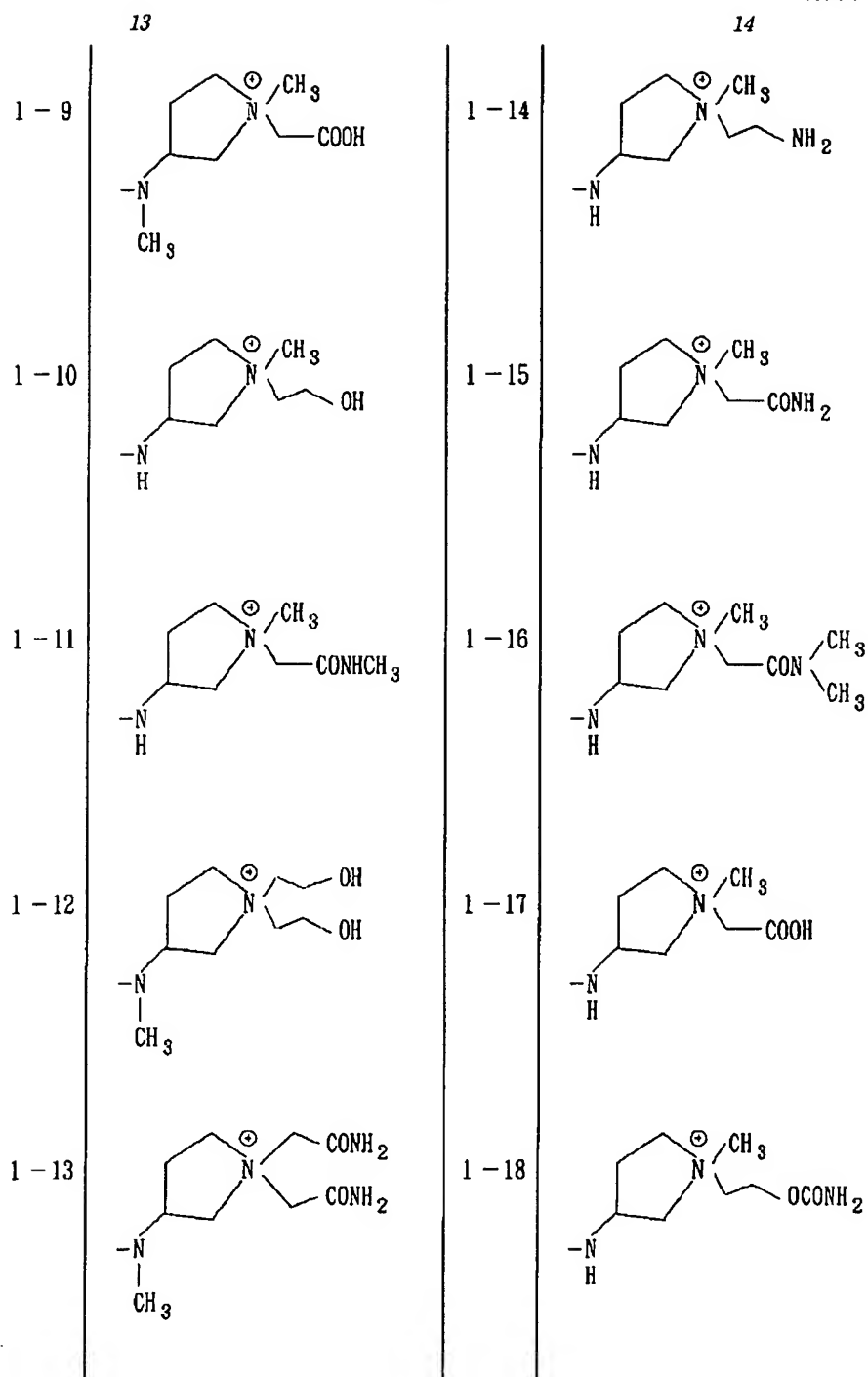
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はHまたはCH<sub>3</sub>

12

| 化合物<br>番 号 | Q | 化合物<br>番 号 | Q |
|------------|---|------------|---|
| 1-1        |   | 1-5        |   |
| 1-2        |   | 1-6        |   |
| 1-3        |   | 1-7        |   |
| 1-4        |   | 1-8        |   |

【0028】

【化19】

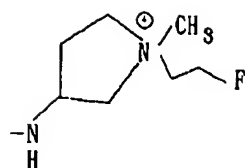


【0029】

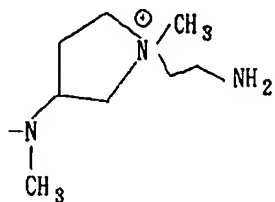
【化20】

15

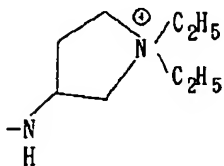
1-19



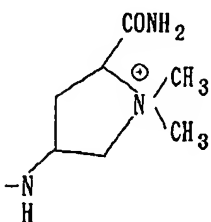
1-20



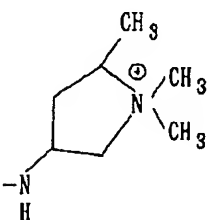
1-21



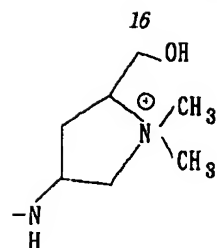
1-22



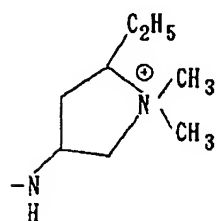
1-23



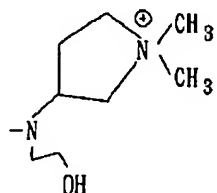
1-24



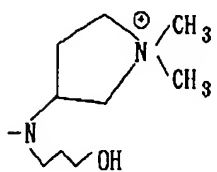
1-25



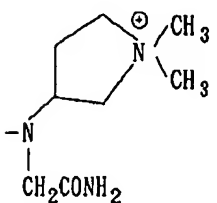
1-26



1-27



1-28

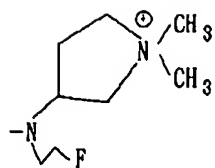


[0030]

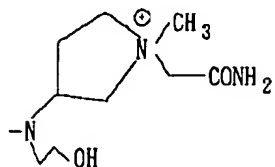
[化21]

17

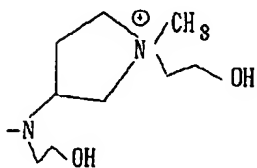
1-29



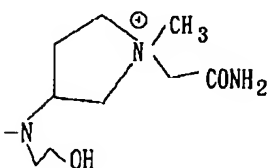
1-30



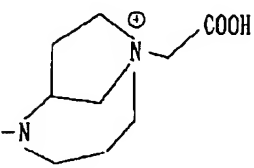
1-31



1-32

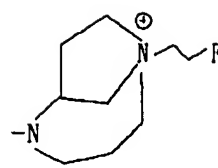


1-33

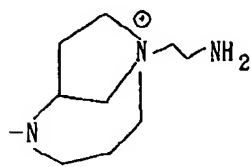


18

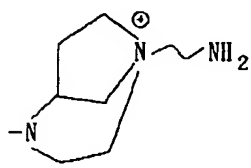
1-34



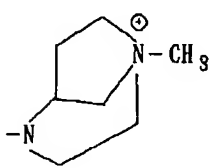
1-35



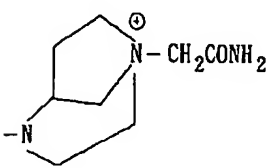
1-36



1-37



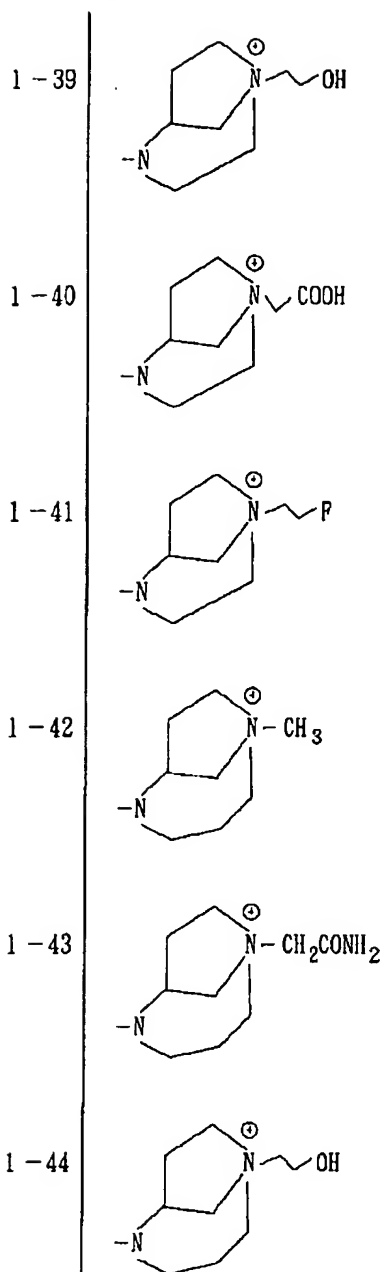
1-38



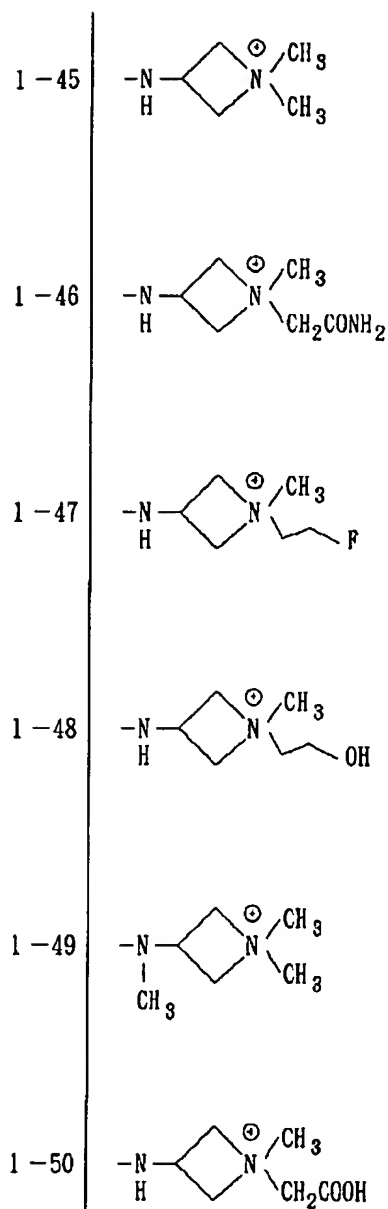
{0031}

{化22}

19



20



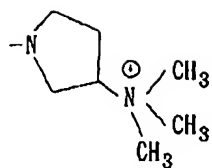
[0032]

[化23]

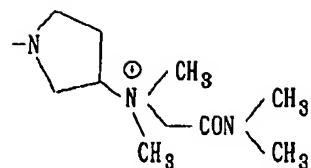
21

22

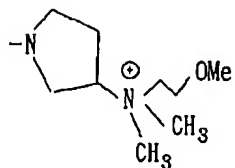
2-1



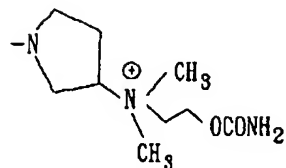
2-6



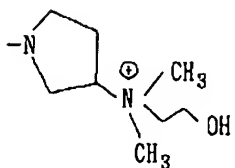
2-2



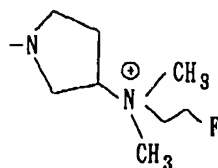
2-7



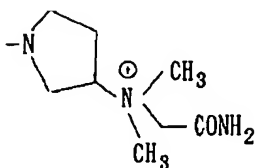
2-3



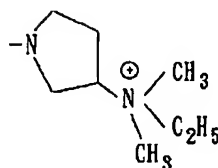
2-8



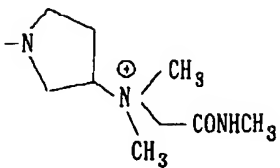
2-4



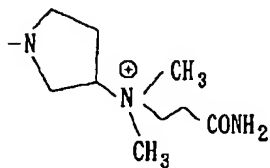
2-9



2-5



2-10

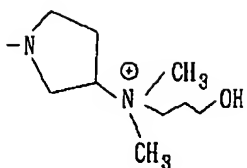


[0033]

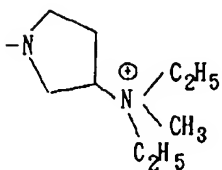
[化24]

23

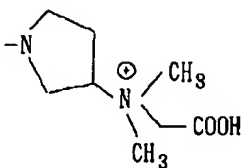
2-11



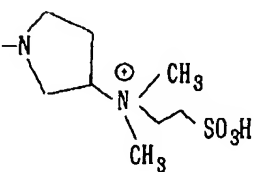
2-12



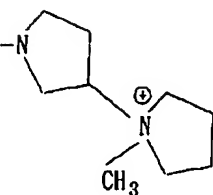
2-13



2-14



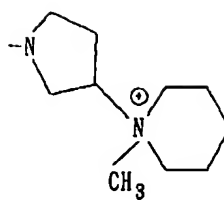
2-15



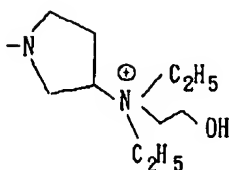
【0034】

24

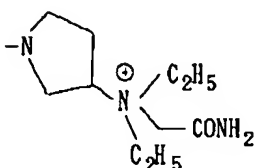
2-16



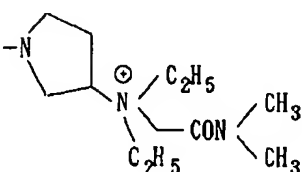
2-17



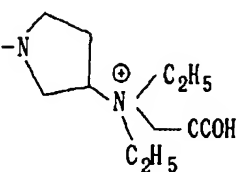
2-18



2-19



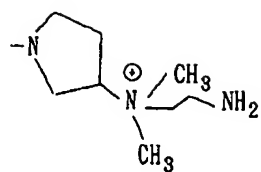
2-20



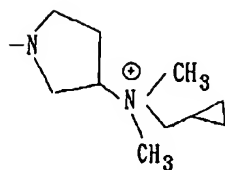
【化25】

25

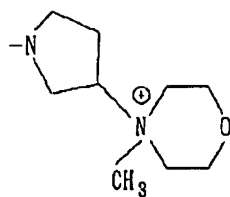
2-21



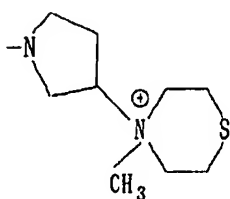
2-22



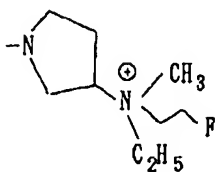
2-23



2-24

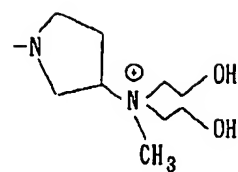


2-25

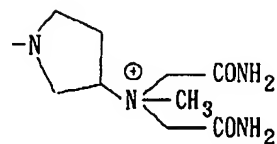


26

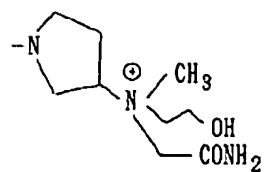
2-26



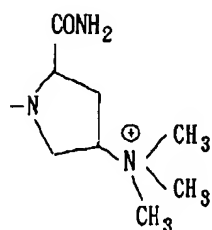
2-27



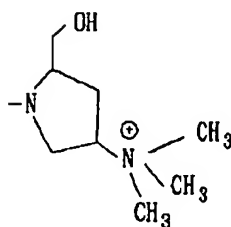
2-28



2-29



2-30

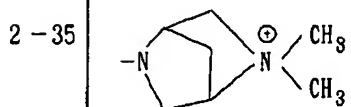
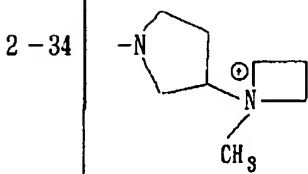
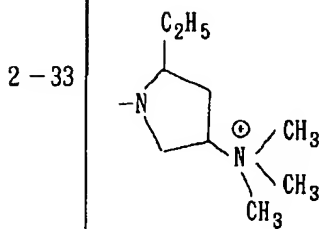
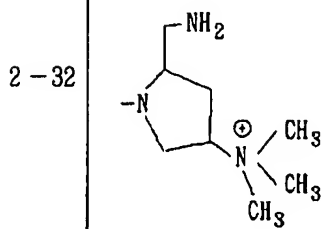
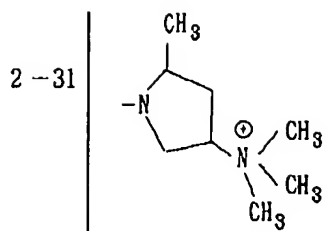


[0035]

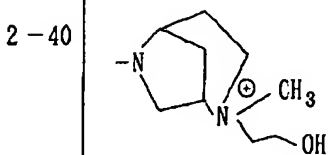
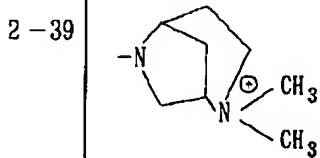
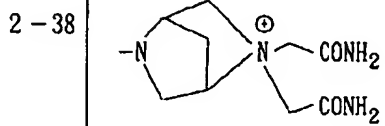
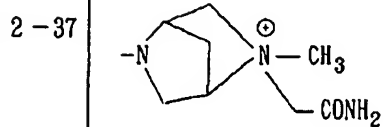
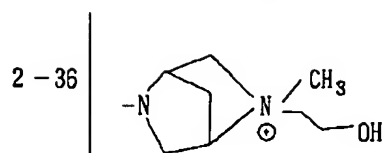
[化26]



27



28

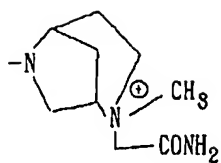


[0036]

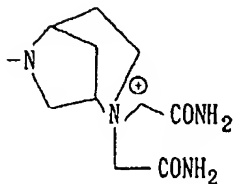
[化27]

29

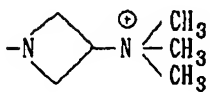
2-41



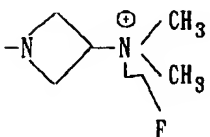
2-42



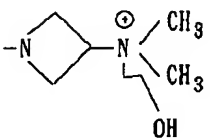
2-43



2-44

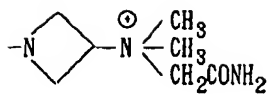


2-45

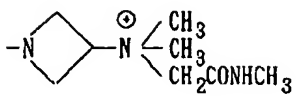


30

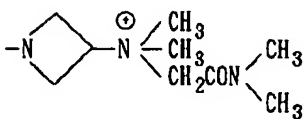
2-46



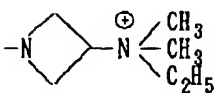
2-47



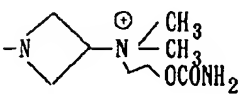
2-48



2-49



2-50

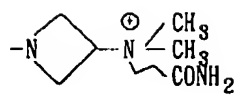


【0037】

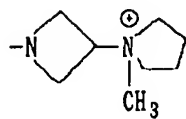
【化28】

31

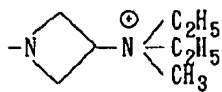
2-51



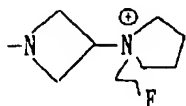
2-52



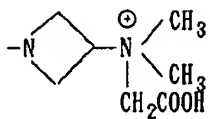
2-53



2-54

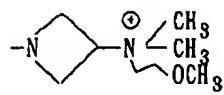


2-55

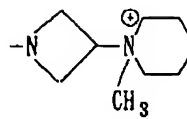


32

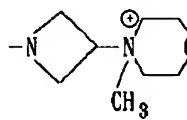
2-56



2-57



2-58

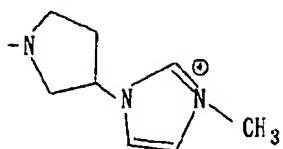


【0038】

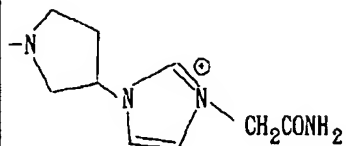
【化29】

33

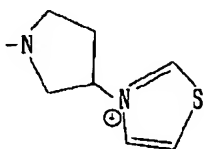
3-1



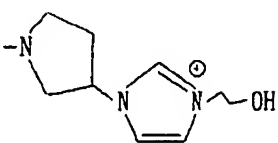
3-2



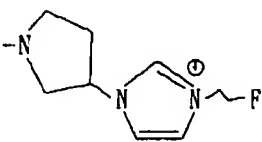
3-3



3-4



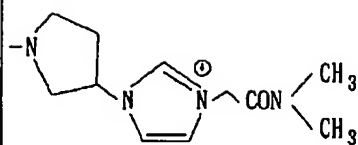
3-5



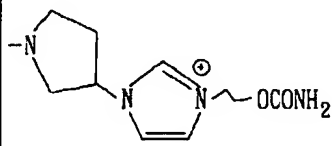
[0039]

34

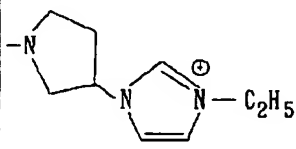
3-6



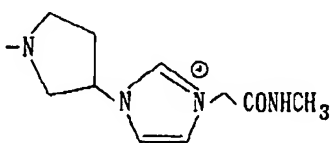
3-7



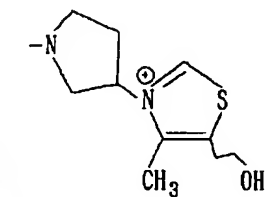
3-8



3-9



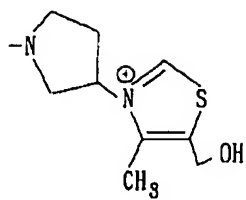
3-10



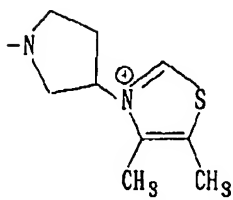
[化30]

35

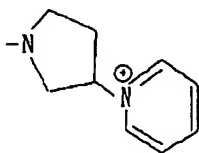
3-11



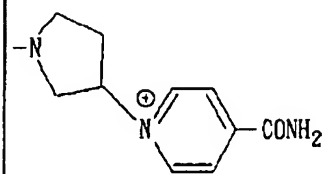
3-12



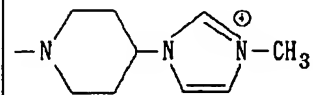
3-13



3-14

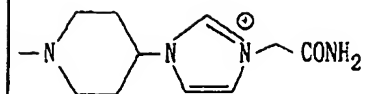


3-15

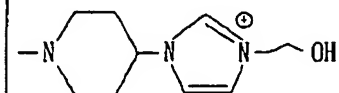


36

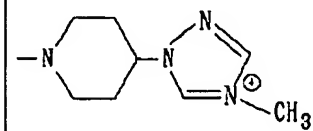
3-16



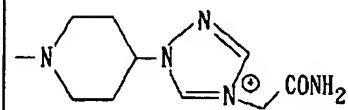
3-17



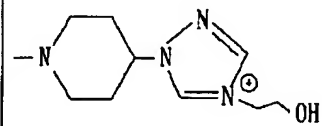
3-18



3-19



3-20

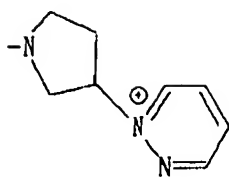


[0040]

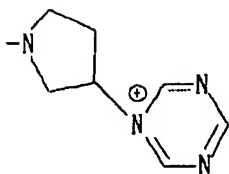
[化31]

37

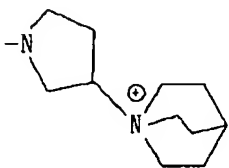
3-21



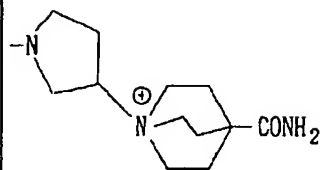
3-22



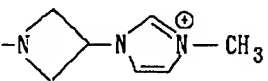
3-23



3-24

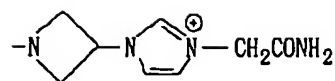


3-25

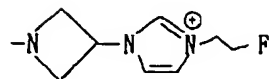


38

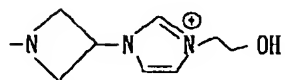
3-26



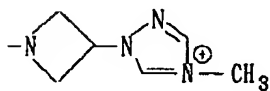
3-27



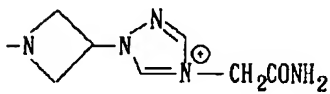
3-28



3-29



3-30



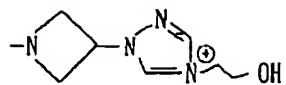
[0041]

[化32]

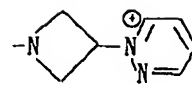
39

40

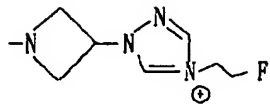
3-31



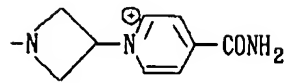
3-36



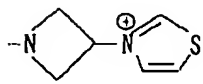
3-32



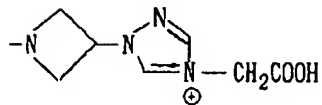
3-37



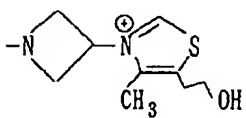
3-33



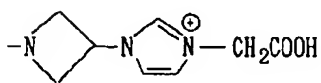
3-38



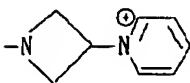
3-34



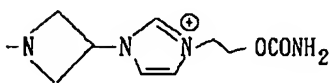
3-39



3-35



3-40

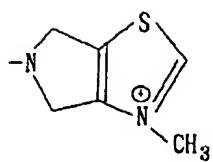


【0042】

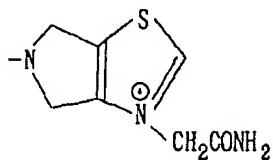
【化33】

41

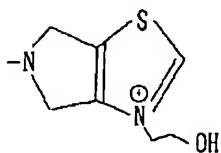
4-1



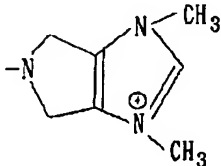
4-2



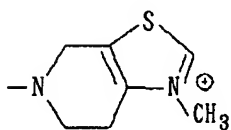
4-3



4-4

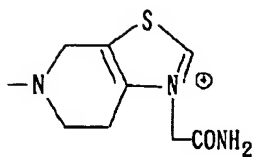


4-5

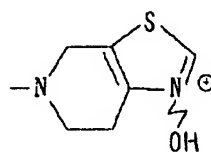


42

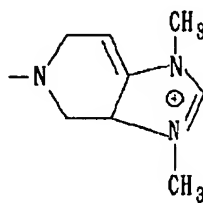
4-6



4-7



4-8



【0043】

【化34】



(23)

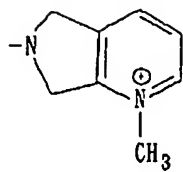
特開平6-41131

44

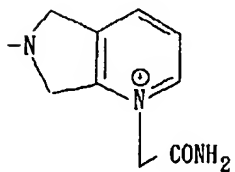
43

[0044]  
[化35]

5-1

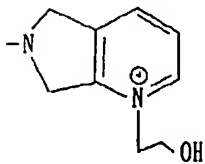


5-2

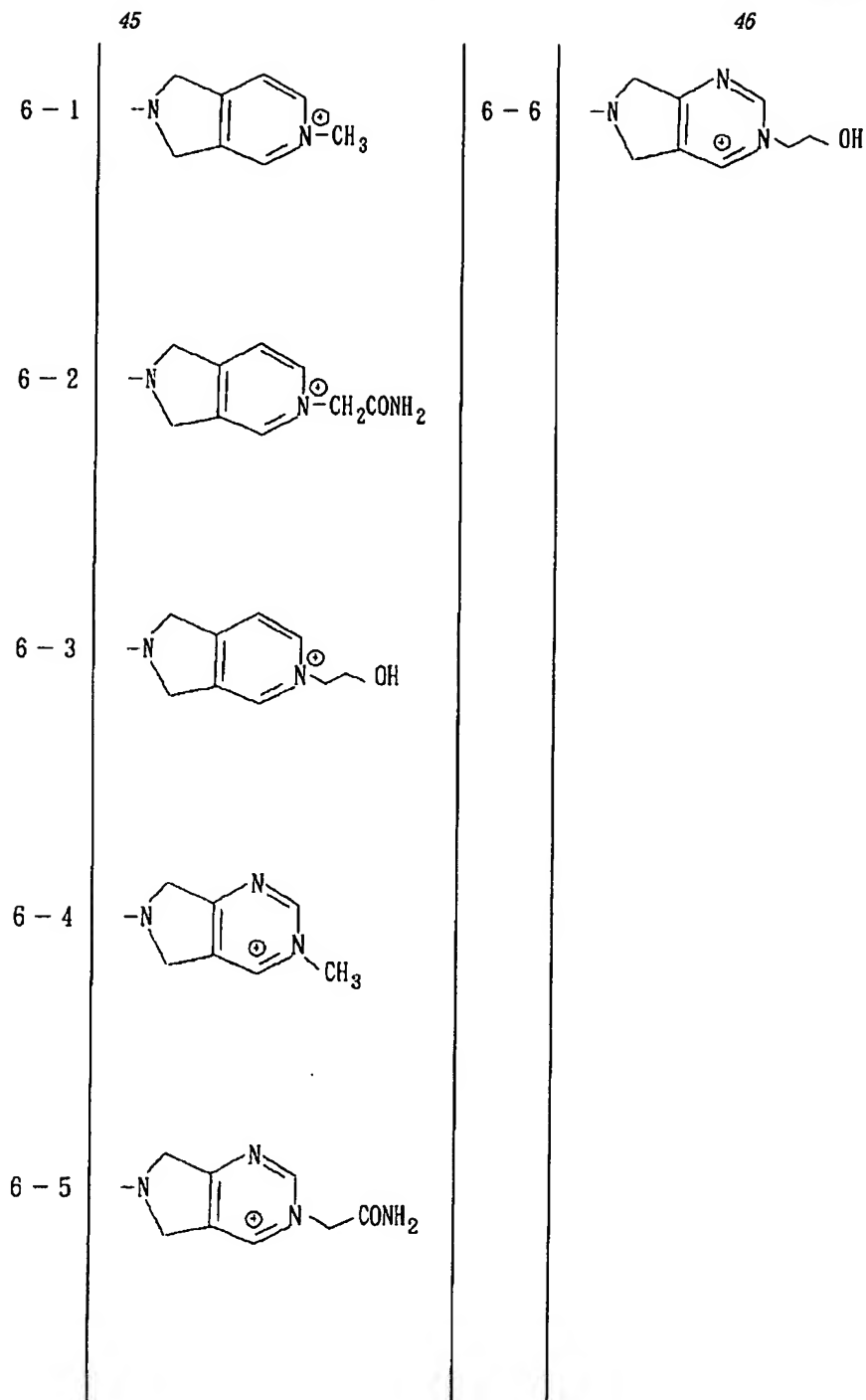


10

5-3



20



【0045】式(1)を有する化合物は以下に示す方法(A, B法)によって製造することができる。なおA, B, CおよびD法の説明においてQに置換基としてアミノ基、水酸基または/およびカルボキシ基が存在する場合にはそれらの基が通常の保護基(T. W. Greene著 Prot

ective Groups in Organic Synthesis John Wiley & Sons 出版)で保護されていることをも示す。

【0046】A法:

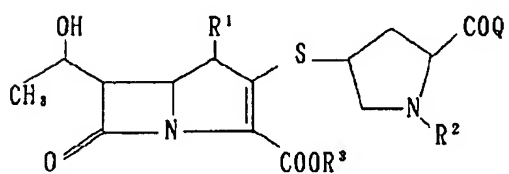
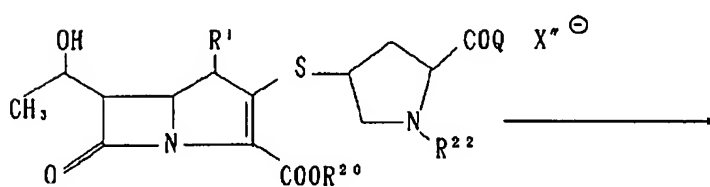
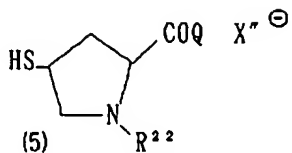
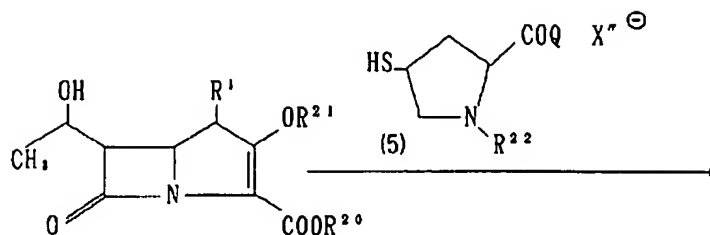
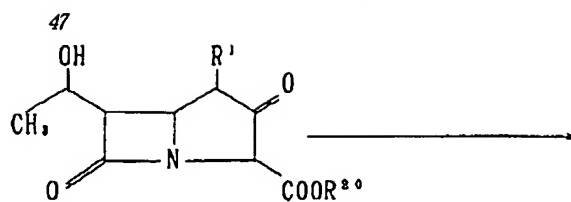
【0047】

【化36】

(25)

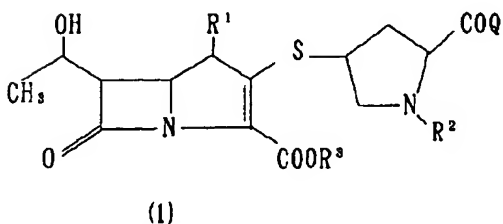
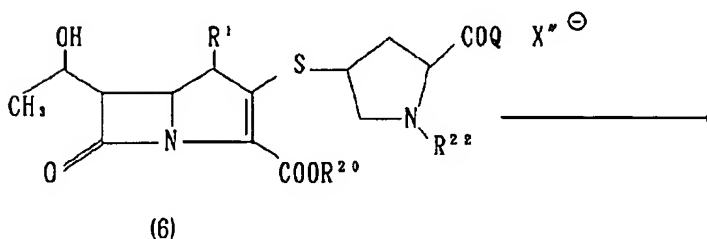
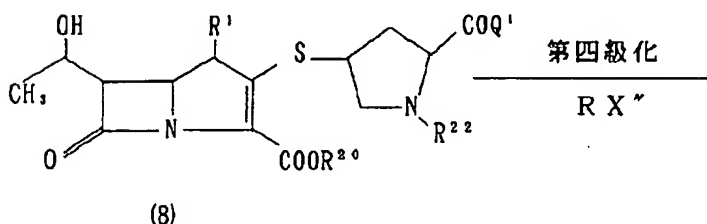
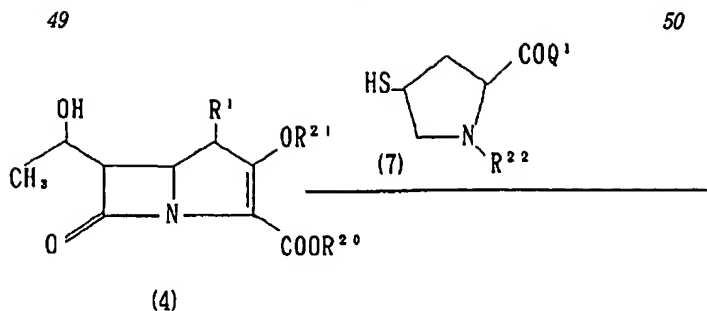
特開平6-41131

48



【0048】B法：  
【0049】

【化37】



【0050】R<sup>20</sup>はカルボキシ基の保護基を示し、たとえばメチル、エチルもしくはt-ブチルのようなアルキル基；ベンジル、ジフェニルメチル、4-ニトロベンジルもしくは2-ニトロベンジルのようなアラルキル基；アリル、2-クロロアリルもしくは2-メチルアリルのようなアルケニル基；2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2-ジブromoエチルもしくは2, 2, 2-トリブromoエチルのようなハロゲノアルキル基または2-トリメチルシリルエチル基があげられる。R<sup>21</sup>は、たとえばメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニルもしくはブタンスルホニルのようなアルカンスルホニル基、フェニルスルホニル、トリルスルホニルもし

くはナフチルスルホニルのようなアリールスルホニル基；ジメチルホスホリル、ジエチルホスホリル、ジプロピルホスホリル、ジイソプロピルホスホリル、ジブチルホスホリルもしくはジベンチルホスホリルのようなジアルキルホスホリル基またはジフェニルホスホリルもしくはジトリルホスホリルのようなジアリールホスホリル基を示す。R<sup>22</sup>は窒素原子の保護基または低級アルキル基を示す。X''は塩素原子、臭素原子、碘素原子、モノメチルスルフェート基、スルフェート基、メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基またはフルオロスルホニルオキシ基を示す。本合成法は式(3)を有する化合物に塩基の存在下、無水アルカンスルホン酸、無水アリール

スルホン酸、ジアルキルホスホリルハライドまたはジアリールホスホリルハライドを反応させて式(4)を有する化合物を製造し、得られた化合物(4)を単離することなく塩基の存在下式(5)を有するメルカプタンを反応させて式(6)を有する化合物を製造し、必要に応じてカルボキシ基の保護基R<sup>20</sup>の除去反応に付して式

(1)を有する目的化合物を製造するものである。化合物(3)から化合物(4)を得る反応において使用される無水アルカンスルホン酸としてはたとえば無水メタンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸、無水エタンスルホン酸、無水アリールスルホン酸としてはたとえば無水ベンゼンスルホン酸、無水p-トルエンスルホン酸、ジアルキルホスホリルハライドとしてはたとえばジメチルホスホリルクロライド、ジエチルホスホリルクロライド、ジアリールホスホリルハライドとしてはたとえばジフェニルホスホリルクロライド、ジフェニルホスホリルプロマイドなどをあげることができるが、これらの試剤のうちでは特に無水p-トルエンスルホン酸またはジフェニルホスホリルクロライドが好適である。使用される溶剤としては本反応に関与しなければ特に限定はなく、たとえば塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルのようなニトリル類またはN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類があげられる。使用される塩基としては化合物の他の部分、特にβ-ラクタム環に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基があげられる。反応温度は特に限定はないが、副反応を抑えるためには比較的低温で行うのが望ましく、通常は-20℃乃至40℃位で行われる。反応時間は主に反応温度、反応試薬の種類によって異なるが10分乃至5時間である。かくして得られた化合物(4)は単離することなく反応混合物を塩基の存在下式(5)を有するメルカプタンと処理することができる。本工程において使用される塩基としては特に限定はないが好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基または炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような無機塩基があげられる。反応温度には特に限定はないが、通常は-20℃乃至室温で行われ、反応時間は30分乃至5日間である。反応終了後、本反応の目的化合物(6)は常法に従って反応混合物から採取される。たとえば反応混合物の溶剤を留去し、得られた目的化合物は必要ならば常法、たとえば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。また反応混合物を直接再沈殿に付すことによって精製することができる。また所望に応じて目的化合物(6)を単離することなく次のカルボキシ基の保護基除去反応に付すこともできる。得られた化合物(6)は必要に応じて常法に従ってカルボキシ基の保

護基R<sup>20</sup>の除去処理を行ってカルボン酸誘導体(1)に変換することができる。保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術で知られている方法によって除去される。好適には反応は式(6)を有する化合物のうちの置換基R<sup>20</sup>がハロゲノアルキル基、アラルキル基、ベンズヒドリル基などの還元処理によって除去し得る保護基である化合物を還元剤と接触させることによって達成される。本反応に使用される還元剤としてはカルボキシ基の保護基がたとえば2,2-ジプロモエチル、2,2,2-トリクロロエチルのようなハロゲノアルキル基である場合には亜鉛および酢酸が好適であり、保護基がたとえばベンジル、4-ニトロベンジルのようなアラルキル基またはベンズヒドリル基である場合には水素およびパラジウム-炭素のような接触還元触媒または硫化ナトリウムもしくは硫化カリウムのようなアルカリ金属硫化物が好適である。反応は溶剤の存在下で行われ、使用される溶剤としては本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸のような脂肪酸およびこれらの有機溶剤と水との混合溶剤が好適である。反応温度は通常は0℃乃至室温付近であり、反応時間は原料化合物および還元剤の種類によって異なるが、通常は5分間乃至12時間である。反応終了後、カルボキシ基の保護基の除去反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。たとえば反応混合物より析出した不溶物をろ去した後、溶剤を留去することによって得ることができる。このようにして得られた目的化合物は、必要ならば常法、たとえば再結晶法、分取用薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィーなどによって精製することができる。また上述の保護基を除去する反応に付して得られた化合物のカルボキシ基を生理学的条件下で加水分解されるエステル基に公知の方法によって変換することができる。R<sup>2</sup>がピバロイルオキシメチル、アセトキシメチルのようなアルカノイルオキシアルキル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルのようなアルコキシカルボニルオキシアルキル基、フタリジル、インダニル、メトキシメチル、2-オキソ-5-メチル-1,3-ジオキソレン-4-イルメチルなどのような生理学的に加水分解しうるエステルである場合、式(1)の化合物は生理学的条件下、生体内で加水分解されるので、脱保護なしに患者に直接投与することができる。また、式(1)を有する化合物は以下に示す方法(B法)によっても製造することができる。A法で使用された式(4)を有する化合物に塩基の存在下窒素原子が第四級化されていない式(7)を有するメルカプタンと反応させ、式(8)を有する化合物を製造し、次いで窒素原子をあとから第四級化することにより、A法で得られたものと同じ式(6)を有する化合物を製造し、A法で述べたよう

53

に必要な応じてカルボキシル基の保護基 $R^{10}$ 除去反応に付して式(1)を有する目的化合物を製造するものである。メルカプタン(7)において $Q^1$ は窒素原子が第四級化される前の基を示し、通常知られている方法で第四級化することにより $Q$ に変換される基を示している。化合物(4)から塩基の存在下(7)を反応させ、式(8)を有する化合物を得る工程において、使用される塩基としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基または炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような無機塩基があげられる。反応温度は特に限定はないが、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至室温で行われる。反応時間は30分乃至5日間である。使用される溶剤としては本反応に関与しなければ特に限定はなく、式(4)を得るために用いられた溶剤を使用することができる。反応終了後、本反応の目的化合物(8)は常法に従って反応混合物から採取される。たとえば反応混合物の溶剤を留去し、有機溶剤による抽出、水洗、乾燥後溶剤を留去し、得られた目的化合物は必要ならば常法、たとえば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。得られた化合物(8)は一般に知られている第四級化の方法によってA法で得られた化合物(6)に導くことができる。前記式中 $RX''$ の $R$ は置換基を有してもよい低級アルキル基を示し、その置換基は前述した $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{18}$ および $R^{19}$ の置換基を有してもよいアルキル基の置換基と同意義を示し、低級アルキル基は、前述した $R^2$ および $R^{17}$ の低級アルキル基と同意義を示す。 $X''$ は塩素原子、

54

臭素原子、碘素原子、モノメチルスルフェート、スルフェート、メタンスルホンルオキシ、トルエンスルホンルオキシ、トリフルオロメタンスルホンルオキシまたはフルオロスルホンルオキシを示す。第四級化の反応は化合物(8)と $RX''$ を直接反応させてもよく、又溶剤を使用してもよい。使用される溶剤は特に限定はなく、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルのようなニトリル類、テトラヒドロフランのようなエーテル類、酢酸エチルのようなエステル類、 $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミド、 $N$ ,  $N$ -ジメチルアセトアミドのようなアミド類があげられる。反応温度は化合物の種類によって異なるが通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応終了後、本反応の目的化合物(6)は常法に従って反応混合物から採取される。たとえば反応混合物の溶剤を留去し、得られた目的化合物は必要ならば常法、たとえば再結晶、再沈殿またはクロマトグラフィーなどによって更に精製することができる。また反応混合液を直接沈殿に付すことによっても精製することができる。また所望に応じて目的化合物(6)を単離することなく次のカルボキシル基の保護基除去反応に付すこともできる。得られた化合物(6)から化合物(1)はA法と同様に導くことができる。また、式(1)を有する化合物は以下に示す方法(C, D法)によっても製造することができる。C法において、

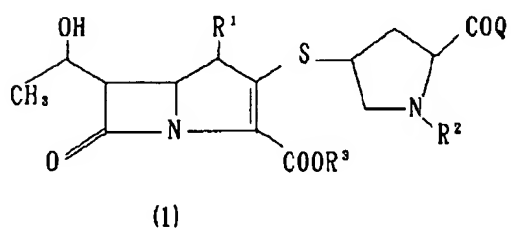
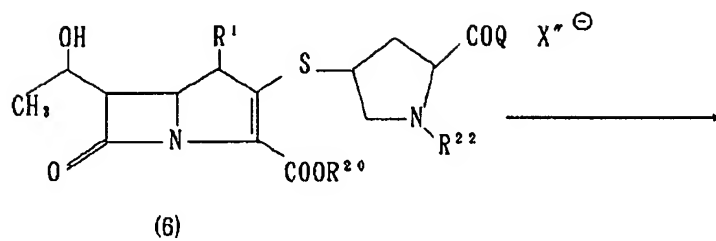
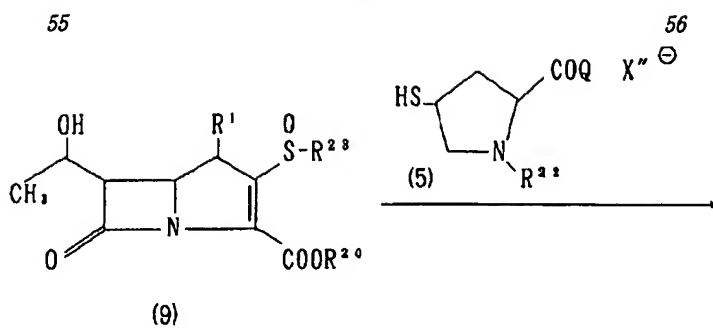
C法:

【0051】

【化38】

(29)

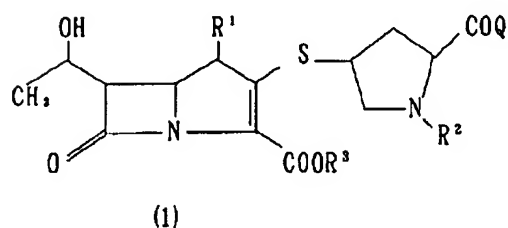
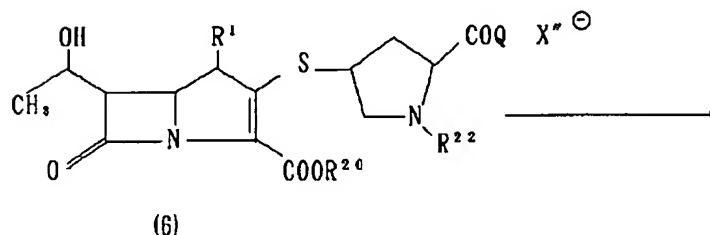
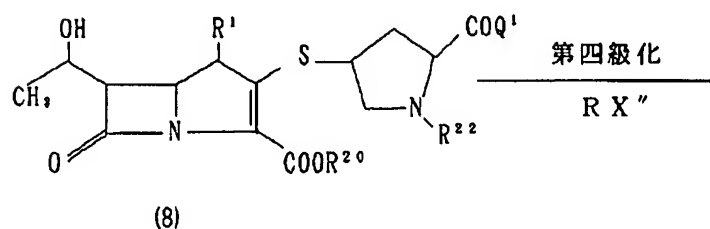
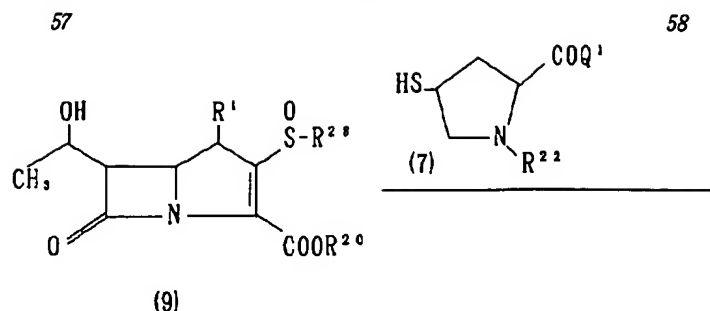
特開平6-41131



【0052】D法：  
【0053】

【化39】

30



【0054】R<sup>23</sup>はメチル、エチル、プロピルもしくはイソプロピルのようなアルキル基；フルオロメチル、クロロメチル、フルオロエチル、クロロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジクロロエチル、トリフルオロメチルもしくはトリフルオロエチルのようなハロゲンアルキル基；2-アセチルアミノエチル基；2-アセチルアミノビニル基；置換基を有してもよいフェニルもしくはナフチルのようなアリール基、（これらのアリール基は以下に示す同一または異なる1～3個の置換基を有してもよい。その置換基は、弗素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ニトロ、カルバモイル基、モノまた

はジ置換アルキルカルバモイル基（たとえばアルキルはメチル、エチル、プロピルがあげられる。）、水酸基もしくはシアノ基があげられる。）または置換基を有してもよいピリジルもしくはピリミジニルのようなヘテロアリール基、（これらのヘテロアリール基は以下に示す同一または異なる1～3個の置換基を有してもよい。その置換基は弗素、塩素、臭素、メチル、エチル、プロピルもしくはイソプロピルがあげられる）があげられる。本合成法における式（9）を有する化合物は特開昭62-30781号公報において開示されている方法により合成することができる。式（9）を有する化合物に塩基の存在下メルカプタン（5）を反応させて一般式（6）を有する化合物を製造する反応は不活性溶剤中に行われる。使用される溶剤としては本反応に関与しなければ特に限



59

定はなく、たとえばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水またはこれらはの混合溶剤があげられる。また使用される塩基としては化合物の他の部分、特にβ-ラクタム環に影響を与えないものであれば特に限定はないが、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等の無機塩基があげられる。反応温度には特に限定はないが、副反応を抑えるためには比較的低温で行うのが望ましく通常は-20℃乃至40℃で行われる。反応時間は主に反応温度、反応試薬の種類によって異なるが、通常5分間乃至5日間である。反応終了後、本反応の目的化合物(6)は、常法に従って反応混合物から採取することができる。式(6)を有する化合物を必要に応じてA法に述べたカルボキシ基の保護基の除去反応に付すことにより式(1)を有する化合物を得ることができる。D法は式(9)を有する化合物に塩基の存在下、窒素原子が第四級化されていない式(7)を有するメルカプタンと反応させ、式(8)を有する化合物を製造するものである。使用される溶剤としては本反応に関与しなければ特に限定はなく、たとえばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水またはこれらの混合溶剤があげられる。また使用される塩基としては化合物の他の部分、特にβ-ラクタム環に影響を与えないものであれば特に限定はないが、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム等の無機塩基があげられる。反応温度には特に限定はないが、副反応を抑えるためには比較的低温で行うのが望ましく通常は-20℃乃至40℃で行われる。反応時間は主に反応温度、反応試薬の種類によって異なるが、通常5分間乃至5日間である。反応終了後、本反応の目的化合物(8)は、常法に従って反応混合物から採取することができる。化合物(8)からB法において述べたように化合物(6)を経由して目的化合物(1)を得ることができる。なお、A、B、CおよびD法において、Aまたは/およびQの置換基として保護されたアミノ基、保護された水酸基または/および保護されたカルボキシ基を有する場合は通常の方法(T. W. Greene著 Protective Groups in Organic Synthesis John Wiley & Son 出版)でこれらの基を除去する工程を追加することにより目的化合物へ導くことができる。一

60

方、用いられる原料メルカプタン(5)または(7)は特開平2-28180、特開平2-3687号およびEP-443883号公報に記載された方法に準じて製造することができる。

【0055】

【効果】本発明の式(1)を有するカルバペネム-3-カルボン酸誘導体は、広域スペクトルを有するすぐれた抗菌作用を示し、β-ラクタマーゼ抑制活性を有している。さらに、チエナマイシン系化合物が哺乳類によって代謝を受けやすいが、チエナマイシンの不活性化を触媒する酵素として知られているデヒドロペプチダーゼⅠに対してもすぐれた安定性を示し、また尿中回収率等においてもすぐれた性質を有している。抗菌作用についてはその活性を寒天平板希釈法により測定したところ、たとえば黄色ブドウ球菌、腸球菌などのグラム陽性菌、大腸菌、赤痢菌、肺炎桿菌、変形菌、セラチア、エンテロバクター、緑膿菌などのグラム陰性菌およびバクテロイデスフラジリスなどの嫌気性菌を包含する広範囲な病原菌に対して強力な活性を示した。従ってこのような化合物はこれらの病原菌による細菌感染症を治療する抗菌剤として有用である。その目的のための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与あるいは静脈内注射、筋肉内注射などによる非経口投与があげられる。投与量は年齢、体重、症状など並びに投与形態および投与回数によって異なるが、通常成人に対して1日約100mg乃至3000mgを1回または数回に分けて投与する。以下本発明の化合物を参考例および実施例をあげてさらに具体的に説明する。尚、実施例および参考例中の核磁気共鳴スペクトルについては $D_2O$ 中の測定には特にことわりのない限りテトラメチルシランを外部標準に用い、その他の溶媒ではテトラメチルシランを内部標準に用いて測定した。

【0056】

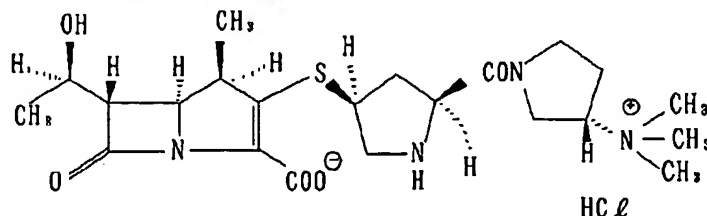
【実施例】

実施例1

(1R, 5S, 6S)-2-[ (2S, 4S)-2-[ (3S)-3-トリメチルアンモニオピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩

【0057】

【化40】



61

【0058】(1) (2S, 4S) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジンカルボン酸 (924mg) を乾燥テトラヒドロフラン (10ml) に溶解して -20℃ に冷却してトリエチルアミン (209mg) を加え、次いでピバロイルクロリド (250mg) を加え、同温で5分間攪拌した。次いで (3S) - 3-ジメチルアミノピロリジントリフルオロ酢酸塩 (651mg) とジイソプロピルエチルアミン (560mg) と乾燥アセトニトリル (7ml) の混合物を加え、徐々に昇温し、0℃で1時間攪拌した。反応液を濾過して溶剤を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (展開剤アセトニトリル/メタノール 3/1) で精製すると粉末状の (2S, 4S) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 2 - [(3S) - 3-ジメチルアミノ-1-ピロリジニルカルボニル-1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (884mg) が得られた。

【0059】赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1654, 1512, 1345, 1109, 857, 738

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.49-3.31 (15H, m), 3.35-3.57 (2H, m), 3.71-4.00 (6H, m), 4.44-4.56 (1H, m), 5.00-5.21 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=8.79Hz), 7.27 (2H, d, J=8.31Hz), 7.51-7.61 (2H, m), 8.19-8.26 (2H, m)

(2) (1) で得られた化合物 (845mg) をアニソール (1.7ml) に懸濁させ、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (8.5ml)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.28ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣をヘキサンで洗いアニソールを除き、更にジエチルエーテルを入れ -78℃まで冷却して生成物を固化して砕き、デカントするという手法を数回行って洗浄し、粉末状の (2S, 4S) - 4-メルカプト-2-[(3S) - 3-ジメチルアミノ-1-ピロリジニルカルボニル] - 1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジントリフルオロメタンスルホン酸塩 (1.14g) を得た。

【0060】赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1705, 1656, 1523, 1348, 857

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO- $d_6$  +  $D_2O$ )  $\delta$  ppm: 1.70-4.10 (18H, m), 4.47-4.66 (1H, m), 5.04-5.27 (2H, m), 7.51-7.65 (2H, m)

(1R, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (544mg) を乾燥アセトニトリル (5.4ml) に溶解し、氷冷下ジフェニルホスホリルクロリド (424mg) とジイソプロピルエチルアミン (204mg) を滴下し、同温で1時間攪拌した。次いで、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (582mg) と上記で得られた塩 (1.10g) の乾燥ア

62

セトニトリル溶液 (4ml) を滴下し、同温度で6時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗った。水層は塩化メチレンで抽出し、すべての有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (展開剤塩化メチレン/メタノール=14/1) で精製すると粉末状の (1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(3S) - 3-ジメチルアミノ-1-ピロリジニルカルボニル] - 1- (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバペナム-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (814mg) が得られた。

【0061】赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1773, 1711, 1650, 1607, 1522, 1346, 854, 738

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.15 (3H, d, J=3.42Hz), 1.18 (3H, d, J=3.90Hz), 2.09 (2H, d, J=8.3Hz), 2.17 (1H, s), 2.49-2.51 (1H, m), 2.70-3.93 (16H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 4.11-4.20 (1H, m), 4.23-4.29 (1H, m), 4.55-4.66 (1H, m), 5.06-5.75 (4H, m), 7.53-7.74 (4H, m), 8.21-8.25 (4H, m)

(3) (2) で得られた化合物 (771mg) を乾燥アセトニトリル (8ml) に溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸メチル (182mg) を加え、同温で1時間攪拌した。溶剤を留去して得られた粉末状の生成物をテトラヒドロフラン (7ml)、水 (3ml) の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素触媒 (2g) の存在下、室温で1時間水素添加した。触媒を濾過して除き、テトラヒドロフランを減圧下で留去した後、水相をジエチルエーテルで洗浄した。水相は減圧下で濃縮した後、イオン交換のクロマトグラフィー (ダウケミカル社製、ダウエックス1-X4 50~100MESH, Cl FORM) に付し、水で溶出して所望の化合物を含む画分を集めて凍結乾燥し、粉末状の粗生成物 460mg を得た。

【0062】この粗生成物をカラム (ナカライ社製コスモシル75 C<sub>18</sub>-プレッパ) に付し、水により溶出した。所望の化合物を含む画分を合わせて濃縮し、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物 (182mg) を得た。

【0063】赤外線吸収スペクトル  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1756, 1656, 1599, 1479, 1373

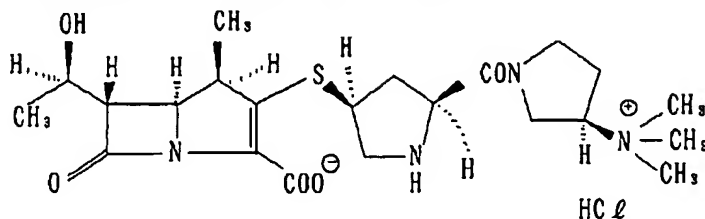
核磁気共鳴スペクトル (270MHz, D<sub>2</sub>O, 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 1.21 (3H, d, J=6.83Hz), 1.28 (3H, d, J=6.35Hz), 1.95-2.10 (1H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.21 (6H, s), 3.23 (3H, s), 3.37 (1H, dd, J=7.32, 9.28Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 3.40-4.20 (9H, m), 4.65-4.75 (1H, m)

実施例2

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 -

63

〔(3R)-3-トリメチルアンモニオピロリジン-1-  
-イルカルボニル〕ピロリジン-4-イルチオ〕-6-  
〔(1R)-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1\*



64

\*-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩  
〔0064〕  
〔化41〕

〔0065〕(1) (2S, 4S)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-ピロリジニルカルボン酸 (2.60g) を乾燥テトラヒドロフラン (20ml) に溶解して-20℃に冷却してトリエチルアミン (590mg) を加え、次いでピバロイルクロリド (704mg) を加え、同温で5分間攪拌した。次いで(3R)-3-ジメチルアミノピロリジントリフルオロ酢酸塩 (2.00g) とジイソプロピルエチルアミン (788mg) と乾燥アセトニトリル (20ml) の混合物を加え、徐々に昇温し、0℃で1時間攪拌した。反応液を濾過して溶剤を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (展開剤アセトニトリル/メタノール=3/1) で精製すると粉末状の(2S, 4S)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-2-〔(3R)-3-ジメチルアミノ-1-ピロリジニルカルボニル〕-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (2.56g) が得られた。

〔0066〕赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1710, 1655, 1512, 1344, 1110, 857, 738

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.28-3.31(15H, m), 3.40-3.63(2H, m), 3.72-3.92(6H, m), 4.36-4.53(1H, m), 4.95-5.22(2H, m), 6.88(2H, d, J=8.79Hz), 7.27(2H, d, J=8.31Hz), 7.51-7.61(2H, m), 8.18-8.26(2H, m)

(2) (1) で得られた化合物 (2.56g) をアニソール (5.1ml) に懸濁させ、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (25.5ml)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.83ml) を加え、室温で3時間攪拌した。溶剤を留去し、1, 2-ジクロロエタンを入れ共沸させ酸を除き、ヘキサンを用いたデカンテーションを行い、次いでジエチルエーテルで粉末化した。デカンテーション、減圧乾燥して粉末状の生成物 (3.65g) が得られた。

〔0067〕(1R, 5R, 6S)-6-〔(1R)-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (1.71g) を乾燥アセトニトリル (17ml) に溶解し、氷冷下ジフェニルホスホリルクロリド (1.34mg) とジイソプロピルエチルアミン (646mg) を滴下し、同

温で1時間攪拌した。次いで、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (1.84g) と上記で得られた塩 (3.65g) の乾燥アセトニトリル溶液 (35ml) を滴下し、同温度で7時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗った。水層は塩化メチレンで抽出し、すべての有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (展開剤塩化メチレン/メタノール=12/1) で精製すると粉末状の(1R, 5S, 6S)-2-〔(2S, 4S)-2-〔(3R)-3-ジメチルアミノ-1-ピロリジニルカルボニル〕-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ〕-6〔(1R)-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (2.60g) が得られた。

〔0068〕赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1773, 1712, 1652, 1608, 1523, 1346, 855, 738

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.15(3H, d, J=3.91Hz), 1.18(3H, d, J=4.39Hz), 2.07(2H, s), 2.16(2H, d, J=4.88), 2.49-2.51(1H, m), 2.7-4.2(16H, m), 3.9-4.0(1H, m), 4.2-4.3(1H, m), 4.4-4.6(1H, m), 5.0-5.5(4H, m), 7.5-7.8(4H, m), 8.2-8.3(4H, m)

(3) (2) で得られた化合物 (1.30g) を乾燥アセトニトリル (13ml) に溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸メチル (307mg) を加え、同温で1時間攪拌した。溶剤を留去して得られた粉末状の生成物をテトラヒドロフラン (12ml)、水 (5ml) の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素触媒 (3g) の存在下、室温で1.5時間水素添加した。触媒を濾過して除き、テトラヒドロフランを減圧下で留去した後、水相をジエチルエーテルで洗浄した。水相は減圧下で濃縮した後、イオン交換のクロマトグラフィー (ダウケミカル社製、ダウエックス1-X4 50~100MESH, Cl FORM) に付し、水で溶出して所望の化合物を含む画分を集めて凍結乾燥し、粉末状の粗生成物を得た。

〔0069〕この粗生成物をカラム (ナカライ社製コスモシル75 C<sub>18</sub>-プレップ) に付し、水により溶出した。所望の化合物を含む画分を合わせて濃縮し、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物 (173mg) を得た。

【0070】赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1758, 1656, 1600, 1479, 1374

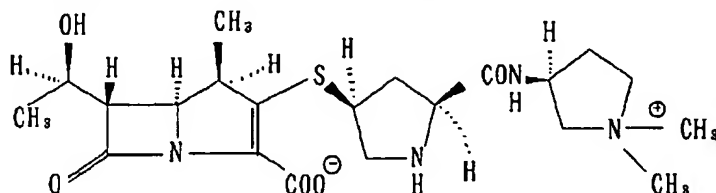
核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $D_2O$ , 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 1.21(3H, d,  $J=7.32$ Hz), 1.28(3H, d,  $J=6.35$ Hz), 1.95-2.10(1H, m), 2.45-2.60(2H, m), 3.05-3.25(1H, m), 3.20(6H, s), 3.21(3H, s), 3.37(1H, dd,  $J=7.32, 9.27$ Hz), 3.45-3.55(2H, m), 3.60-4.20(9H, m), 4.20-4.35(2H, m), 4.63-4.72(1H, m)

## \*実施例3

(1R, 5S, 6S) - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - [ (3S) - 1, 1-ジメチル-3-ピロリジニオミノカルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩

【0071】

【化42】



• HCl

【0072】(1) (2S, 4S) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2-ピロリジンカルボン酸 (7.99g) を乾燥アセトニトリル (80ml) に溶解し、N, N'-カルボジイミダゾール (3.05g) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を0℃に冷却した後、(3S) - 3-アミノ-1-ターシャールブトキシカルボニルピロリジン (3.34g) の乾燥アセトニトリル (30ml) 溶液を加え、同温で20分、室温で1.4時間、次いで32℃で45分撹拌した。反応液を濃縮し酢酸エチル (200ml) で希釈したのち、水で2回、飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶剤を留去し、残渣をジエチルエーテルで再結晶し、粉末 (9.11g) を得た。

【0073】上記の粉末 (1.00g) を酢酸エチル (10ml) と混合、熱で溶かした後、4規定塩酸/酢酸エチル (2.5ml) を加え、30分間加熱還流した。溶剤を留去し、更に酢酸エチルを加えて溶剤を留去することで酸を除き、得られた残渣をジエチルエーテルで粉末化し、デカンテーションした。減圧下で溶剤を留去することにより、吸湿性粉末 (630mg) を得た。

【0074】上記の粉末 (2.5g) をジオキサソ (25ml) と混合、10℃で5規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.00ml)、次いでジメチル硫酸 (0.47ml) を加え、同温で50分、室温で40分撹拌した。溶剤を留去し、酢酸エチルで希釈、有機層を飽和食塩水で洗い、水層は酢酸エチルで抽出し、有機層をまとめて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、得られた残渣をシリカゲルを用いてクロマトグラフィー (展開剤酢酸エチル/メタノール1/1→1/5) で溶出し、粉末状の (2S, 4S) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 2 - [ (3S) - 1-メチル-3-ピロリジニルアミノカルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (850mg) を得た。

【0075】赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1713, 1648, 1523, 1346, 1244, 1030, 850, 738

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.87-3.71(16H, m), 3.79(3H, s), 4.15-4.50(2H, m), 5.10-5.30(2H, m), 6.82-6.87(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.49(2H, d,  $J=8.7$ 9Hz), 8.22(2H, d,  $J=8.30$ Hz)

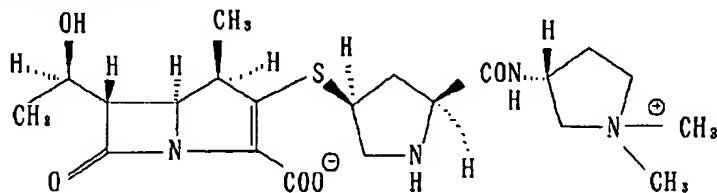
(2) (1) で得られた化合物 (834mg) をアニソール (1.7ml) に懸濁させ、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (8.6ml)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.28ml) を加え、室温で1時間撹拌した。溶剤を留去し、1, 2-ジクロロエタンを入れ共沸させ酸を除き、ヘキサンをういたデカンテーションを行い、次いでジエチルエーテルで粉末化した。デカンテーション、減圧乾燥して粉末状の生成物が得られた。(1R, 5R, 6S) - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル (572mg) を乾燥アセトニトリル (5.7ml) に溶解し、氷冷下ジフェニルホスホリルクロリド (445mg) とジイソプロピルエチルアミン (214mg) を滴下し、同温で1時間撹拌した。次いで、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (613mg) と上記で得られた塩の乾燥アセトニトリル溶液 (6.1ml) を滴下し、同温度で6時間撹拌した。溶剤を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗った。水層は酢酸エチルで抽出し、すべての有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (展開剤塩化メチレン/メタノール=6/1) で精製すると粉末状の (1R, 5S, 6S) - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - [ (3S) - 1-メチル-3-ピロリジニルアミノカルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル

(5.66 mg) が得られた。

【0076】赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1775, 1712, 1670, 1606, 1522, 1346, 852, 737

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO- $d_6$ +D $_2$ O)  $\delta$  ppm: 1.15(3H, d, J=1.47Hz), 1.17(3H, d, J=2.44Hz), 1.39-3.35(12H, m), 3.29(1H, dd, J=2.44, 6.35Hz), 3.54-3.66(1H, m), 3.79-4.32(6H, m), 5.09-5.48(4H, m), 7.57-7.74(4H, m), 8.19-8.25(4H, m)

(3) (2) で得られた化合物(5.52 mg)を乾燥アセトニトリル(5 ml)に溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸メチル(1.32 mg)を加え、同温で30分間攪拌した。溶剤を留去して得られた粉末状の生成物をテトラヒドロフラン(14 ml)、水(7 ml)の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素触媒(1.2 g)の存在下、室温で1時間水素添加した。触媒を濾過して除き、テトラヒドロフランを減圧下で留去した後、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層は減圧下で濃縮した後、イオン交換のクロマトグラフィー(ダウケミカル社製、ダウエックス1-X4 50~100 MESH, Cl FORM)に付し、水で溶出して所望の化合物を含む画分を集めて凍結乾燥し、粉末状の粗生成物を得た。



・ HC 2

【0080】(1) (2S, 4S)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-ピロリジンカルボン酸(8.00 g)を乾燥アセトニトリル(80 ml)に溶解し、N, N'-カルボジイミダゾール(3.05 g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を0℃に冷却した後、(3R)-3-アミノ-1-ターシャールブトキシカルボニルピロリジン(3.67 g)の乾燥アセトニトリル(7 ml)溶液を加え、同温で10分、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し酢酸エチル(200 ml)で希釈した後水(100 ml×2)、次いで飽和食塩水(100 ml)で順次洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー(展開剤酢酸エチル/シクロヘキサン=3/1)で精製し、白色粉末(9.26 g)を得た。

【0081】上記の粉末(4.80 g)を酢酸エチル45 mlに溶かした後、4規定塩酸/酢酸エチル(15.6 ml)を加え、30分間加熱還流した。溶剤を留去し、更に酢酸エチルを加えて溶剤を留去することで酸を除き、得られた残渣をジエチルエーテルで粉末化し、デカンテーションした。減圧下で溶剤を留去することにより、白色粉末

\*【0077】この粗生成物をカラム(ナカライ社製コスモシール75 C $_18$ -ブレップ)に付し、水により溶出した。所望の化合物を含む画分を合わせて濃縮し、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物(1.87 mg)を得た。

【0078】赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1758, 1683, 1595, 1562, 1452, 1384

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, D $_2$ O, 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 1.21(3H, d, J=7.32Hz), 1.29(3H, d, J=6.35Hz), 2.10-2.20(1H, m), 2.25-2.40(1H, m), 2.70-2.85(1H, m), 2.85-3.00(1H, m), 3.24(3H, s), 3.28(3H, s), 3.35(1H, dd, 7.33, 9.28Hz), 3.40-4.10(9H, m), 4.20-4.30(2H, m), 4.48(1H, dd, J=5.86, 9.28Hz)

#### 実施例4

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3R)-1, 1-ジメチル-3-ピロリジニオミノカルボニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート塩塩

【0079】

【化43】

(4.47 g)を得た。

【0082】上記の粉末(1.98 g)をジオキサン(20 ml)と混合、10℃で5規定水酸化ナトリウム水溶液(1.58 ml)とジメチル硫酸(0.41 ml)を加え、同温で30分攪拌した。溶剤を留去し、酢酸エチルで希釈、有機層を飽和食塩水で洗い、水層は酢酸エチルで抽出し、有機層をまとめて無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、得られた残渣をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー(展開剤酢酸エチル/メタノール=1/5)で溶出し、粉末状の(2S, 4S)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-2-[(3R)-1-メチル-3-ピロリジニルアミノカルボニル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(550 mg)を得た。

【0083】(2) (1) で得られた化合物(550 mg)をアニソール(1.1 ml)に懸濁させ、氷冷下、トリフルオロ酢酸(5.5 ml)、トリフルオロメタンスルホン酸(0.18 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶剤を留去し、1, 2-ジクロロエタンを入れ共沸させ酸を除き、ヘキサンを用いたデカンテーションを行い、次いでジエチルエーテルで粉末化した。デカンテーション、減圧乾

69

燥して粉末状の生成物を得た。

【0084】(1R, 5R, 6S) - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバペナム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (377mg) を乾燥アセトニトリル (3.7ml) に溶解し、氷冷下ジフェニルホスホリルクロリド (293mg) とジイソプロピルエチルアミン (141mg) を滴下し、同温で1時間撹拌した。次いで氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (403mg) と上記で得られた塩の乾燥アセトニトリル溶液 (4ml) を滴下し、同温で1時間撹拌し、冷蔵庫中に一晩放置した。その後氷冷下で1.5時間撹拌し、溶剤を留去し、残渣を塩化メチレン10mlに溶解し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いてクロマトグラフィー (展開剤酢酸エチル: 塩化メチレン: メタノール = 3: 1: 3) で精製すると粉末状の (1R, 5S, 6S) - 2 - (2S, 4S) - 2 - [ (3R) - 1 - メチル - 3 - ピロリジニルアミノカルボニル ] - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ ] - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチル - 1 - カルバペナム - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (230mg) が得られた。

【0085】赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}$ :  $1775, 1712, 1670, 1617, 1522, 1345, 853, 738$

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO- $d_6$  +  $D_2O$ )  $\delta$  ppm: 1.15 (3H, d, J=1.15Hz), 1.17 (3H, d, J=1.95Hz), 1.47-1.56 (1H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 1.98-3.39 (17H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.84-4.34 (6H, m), 5.08-5.49 (4H, m), 7.57-7.74 (4H, m), 8.19-8.25 (4H, m)

(3) (2) で得られた化合物 (230mg) を乾燥アセトニトリル (2ml) に溶解し、氷冷下でトリフルオロメ\*

70

\* タンスルホン酸メチル (55.3mg) を加え、同温で30分間撹拌した。溶剤を留去して得られた粉末状の生成物をテトラヒドロフラン (7ml)、水 (3ml) の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素触媒 (0.6g) の存在下、室温で0.5時間水素添加した。触媒を濾過して除き、テトラヒドロフランを減圧下で留去した後、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層は減圧下で濃縮した後、イオン交換のクロマトグラフィー (ダウケミカル社製、ダウエックス1-X4 50~100MESH, Cl FORM) に付し、水で溶出して所望の化合物を含む画分を集めて凍結乾燥し、粉末状の粗生成物を得た。

【0086】この粗生成物をカラム (ナカライ社製コスモシル75 C<sub>18</sub>-ブレップ) に付し、水により溶出した。所望の化合物を含む画分を合わせて濃縮し、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物 (42mg) を得た。

【0087】赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}$ :  $1758, 1683, 1593, 1559, 1458, 1386$

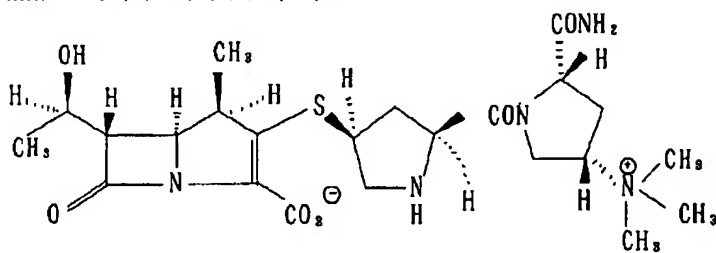
核磁気共鳴スペクトル (270MHz,  $D_2O$ , 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 1.20 (3H, d, J=6.83Hz), 1.28 (3H, d, J=6.35Hz), 2.11-2.35 (2H, m), 2.71-3.02 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.34 (1H, dd, J=7.33, 9.28Hz), 3.45-4.09 (9H, m), 4.21-4.27 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J=6.84, 9.28Hz)

#### 実施例5

(1R, 5S, 6S) - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - カルバモイル - 4 - トリメチルアンモニオピロリジン - 1 - イルカルボニル ] ピロリジン - 4 - イルチオ ] - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチル - 1 - カルバペナム - 2 - エム - 3 - カルボキシレート

【0088】

【化44】



【0089】(1R, 5R, 6S) - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルバペナム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (866mg) を乾燥アセトニトリル (8ml) に溶解し、氷冷下ジフェニルホスホリルクロリド (520μl) とジイソプロピルエチルアミン (437μl) を滴下し、同温度で45分間撹拌した。次いで氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (895μl) と (2S, 4S) - 2 - [ (2S, 4S) - 2 - カルバモイル - 4 -

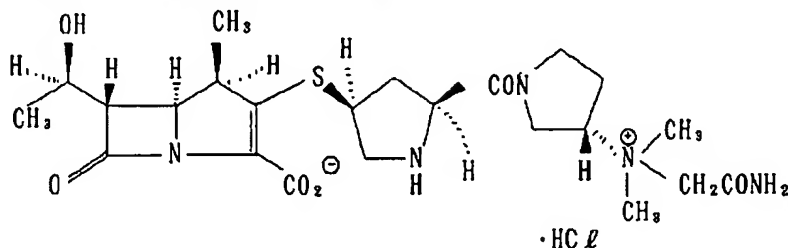
ジメチルアミノピロリジン - 1 - イルカルボニル ] - 4 - メルカプト - 1 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジントリフルオロメタンスルホン酸塩 (1.62g) の乾燥アセトニトリル溶液 (7ml) を滴下し、同温度で30分間撹拌した後、氷冷下、一夜放置した。実施例1 - (2) と同様に処理し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノール = 80/20 ~ 70/30 で溶出した画分を合わせて濃縮し、淡褐色粉末状の (1R, 5S, 6S) - 2 -

71

〔(2S, 4S)-2-〔(2S, 4S)-2-カルバモイル-4-ジメチルアミノピロリジン-1-イルカルボニル〕-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ〕-6-〔(1R)-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (521mg) を得た。上記化合物 (505mg) を乾燥アセトニトリル (6ml) に溶解し、氷冷下、フルオロスホン酸メチル (81 $\mu$ l) を加え同温度で1時間攪拌した。溶剤を留去し、得られた粗生成物を実施例1- (3) と同様に水素添加反応に付し、処理、精製して、無色粉末状の目的化合物 (161mg) を得た。

【0090】赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1754, 1668, 1600, 1436, 1382, 1288, 1264, 1225

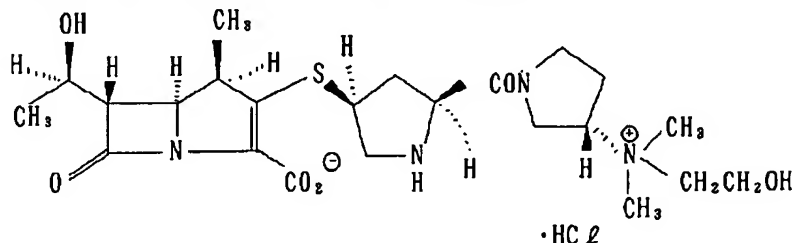
紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$  nm: 298.0



【0092】実施例1-(2) で得られた化合物 (1.00g) を乾燥アセトニトリル (10ml) に溶解し、2-ヨードアセトアミド (1.21g) を加え、70℃で1.5時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣をジエチルエーテルを用いてデカンテーションすることによって洗浄し、減圧乾燥して粉末状物 (1.28g) を得た。この化合物をテトラヒドロフラン (12ml)、水 (12ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素触媒 (1.00g) を加えた後、室温で2時間水素添加した。実施例1-(3) と同様に処理、精製、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物 (155mg) を得た。

【0093】赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$ : 1758, 1695, 1656, 1600, 1469, 1375, 1286, 1226, 1182

紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$  nm: 296.9



【0095】実施例1-(2) で得られた化合物 (1.68g) を乾燥アセトニトリル (12ml) に溶解し、2-ヨードエタノール (1.68g) を加え、70℃~75℃で6.5時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣をジエチルエーテルを用いてデカンテーションすることによって洗浄し、

\*核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm: 1.04(3H, d, J=6.84Hz), 1.15(3H, d, J=6.35Hz), 2.05-2.17(1H, m), 2.47-2.65(3H, m), 2.96-3.19(2H, m), 3.07(9H, s), 3.52-3.78(4H, m), 3.84-4.07(3H, m), 4.21-4.34(1H, m), 4.40-4.56(2H, m)

#### 実施例6

(1R, 5S, 6S)-2-〔(2S, 4S)-2-〔(3S)-3-(カルバモイルメチルジメチルアンモニオ)ピロリジン-1-イルカルボニル〕ピロリジン-4-イルチオ〕-6-〔(1R)-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩

【0091】

【化45】

\*核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.14(3H, d, J=6.84Hz), 1.15(3H, d, J=6.34Hz), 1.52-1.74(1H, m), 2.18-2.94(4H, m), 3.19(1H, dd, J=6.35, 2.44Hz), 3.25(3H, s), 3.26(3H, s), 3.25-4.25(15H, m), 4.44-4.63(1H, m), 5.08(1H, br-s)

#### 実施例7

(1R, 5S, 6S)-2-〔(2S, 4S)-2-〔(3S)-3-〔(2-ヒドロキシエチル)ジメチルアンモニオ〕ピロリジン-1-イルカルボニル〕ピロリジン-4-イルチオ〕-6-〔(1R)-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩

【0094】

【化46】

減圧乾燥して粉末状物 (1.66g) を得た。この化合物をテトラヒドロフラン (15ml)、水 (15ml) に溶解し、10%パラジウム-炭素触媒 (1.20g) を加えた後、室温で2時間水素添加した。実施例1-(3) と同様に処理、精製、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物

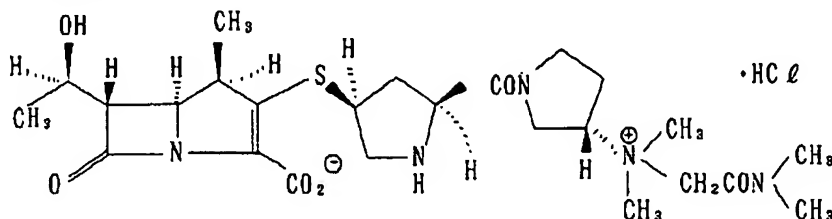
(250mg)を得た。

【0096】赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1758, 1656, 1599, 1469, 1374, 1286, 1258, 1227, 1148

紫外線吸収スペクトル( $E_2O$ )  $\lambda_{max}$  nm: 296.2

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $D_2O$ , 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 1.21(3H, d,  $J=6.84Hz$ ), 1.29(3H, d,  $J=6.34Hz$ ), 1.96-2.13(1H, m), 2.30-2.64(2H, m), 2.94-3.16(1H, m), 3.22, 3.25(6H, s $\times$ 2), 3.25-3.70(6H, m), 3.72-4.84(11H, m)

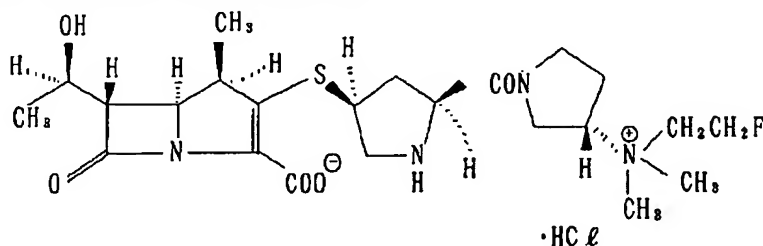
\*



【0098】実施例1-(2)で得られた化合物(500mg)を乾燥アセトニトリル(5ml)に溶かし、2-ヨード-N,N-ジメチルアセタミド(700mg)を加え、80℃で4時間撹拌した。溶剤を留去し、残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより、粉末状物(670mg)を得た。これをテトラヒドロフラン(10ml)、水(8ml)の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素触媒(2.0g)を加え、28~30℃にて2時間水素添加した。実施例1-(3)と同様に処理、精製、凍結乾燥して、無色粉末状の目的化合物(82mg)を得た。

【0099】赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1759, 1657, 1603, 1461, 1370, 1147

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $D_2O$ , 内部標準物質トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 1.21(3H, d,  $J=6.8Hz$ ), 1.28(3H, d,  $J=6.4Hz$ ), 1.98-2.07(1H, m), 2.20-2.30(2H, m), 2.32(3H, s), 2.35(3H, s), 2.95-3.13(1H, m), 3.37(6H, s), 3.31-3.51(3H, m), 3.54-3.66(1H, m), 3.75-3.89(2H, m), 3.92-3.97(2H, m), 4.02-4.17(1H, m), 4.20-4.29(2H, m), 4.47(2H, s), 4.69-4.81(1H, m), 4.86-4.98(1H, m)



【0101】実施例1-(2)で得られた化合物(501mg)を乾燥アセトニトリル(3ml)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(495mg)、1-ブロモ-2-フルオロエタン(419mg)を加え、13時間加熱還流した。反応液を濾過し、溶剤を留去し、粉末状物(631mg)を得た。この化合物をテトラヒドロフラン(10ml)、水(6ml)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(1.2g)の存在下室温で1.5時間水素添加した。実施例1-(3)と同様に処理、精製、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物(36.0mg)を得た。

【0102】赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 175

#### \*実施例8

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-(ジメチルカルバモイルメチルジメチルアンモニオ)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩  
【0097】  
【化47】

※49-2.56(2H, m), 2.97(3H, s), 3.03(3H, s), 2.95-3.13(1H, m), 3.37(6H, s), 3.31-3.51(3H, m), 3.54-3.66(1H, m), 3.75-3.89(2H, m), 3.92-3.97(2H, m), 4.02-4.17(1H, m), 4.20-4.29(2H, m), 4.47(2H, s), 4.69-4.81(1H, m), 4.86-4.98(1H, m)

#### 実施例9

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-[(2-フルオロエチル)ジメチルアンモニオ)ピロリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩  
【0100】  
【化48】

【0100】  
【化48】

40 8,1656,1599,1470,1375

紫外線吸収スペクトル( $E_2O$ )  $\lambda_{max}$  nm: 296.8

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $D_2O$ , 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 1.22(3H, d,  $J=7.26Hz$ ), 1.30(3H, d,  $J=6.59Hz$ ), 1.97-2.10(1H, m), 2.40-2.65(2H, m), 3.00-3.15(1H, m), 3.26(4H, s), 3.28(2H, s), 3.30-5.20(17H, m)

#### 実施例10

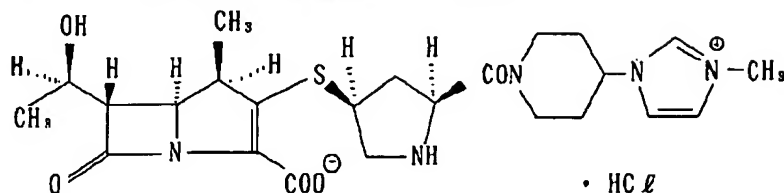
(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(4-(3-メチルイミダゾリオ)ピペリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-



75

76

〔(1R)-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1-  
-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩 \* [0103]  
[化49]



【0104】(1) (2S, 4S)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-ピロリジンカルボン酸(1520mg)を乾燥アセトニトリル(15ml)に溶かし、N, N'-カルボニルジイミダゾール(660mg)を加え、室温で30分間攪拌した。次いで、4-(イミダゾール-1-イル)ピペリジン(538mg)を乾燥アセトニトリル(5ml)に溶かして加え、室温にて30分、さらに40℃にて7時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶かし、重そう水、水、食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウム乾燥した。溶媒を留去し、残渣を逆相シリカゲル(コスモシル75C<sub>18</sub>-PREP、ナカライ化学)(200ml)を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、アセトニトリル-水(50:50~55:45)で展開した。目的の画分を集めて濃縮し、粉末状の(2S, 4S)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-2-[4-(イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(1450mg)を得た。

【0105】赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1709, 1655, 1609, 1512, 1345, 1246, 1110

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.70-1.95(2H, m), 2.05-2.23(3H, m), 2.40-2.55(1H, m), 2.60-2.85(1H, m), 3.03-3.43(3H, m), 3.73(3H, s), 3.77-4.25(5H, m), 4.59-4.84(2H, m), 5.02-5.35(2H, m), 6.85(2H, d, J=8.8Hz), 6.96(1H, s), 7.07 and 7.09(1H, s  $\times$  2), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.56(1H, s), 8.23(2H, d, J=8.8Hz)

(2) (1) で得た化合物(1.44g)をアニソール(1.5ml)とトリフルオロ酢酸(7.5ml)に溶かし、氷冷下にトリフルオロメタンスルホン酸(350 $\mu$ l)を加えた。室温にて1時間、次いで35℃にて30分攪拌したのち、減圧濃縮した。残渣をエーテルで4回洗浄して、無色の粉末を得た。これを酢酸エチルに懸濁させ、重そう水を加えてアルカリ性とした。酢酸エチル層を分取し、食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を留去して無色粉末状の(2S, 4S)-4-メルカプト-2-[4-(イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル]ピロリジン(1150mg)を得た。

【0106】核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.55-1.85(3H, m), 2.00-2.11(2H, m), 2.63-2.89(2

H, m), 3.05-3.30(4H, m), 3.92-4.15(2H, m), 4.25-4.59(2H, m), 4.71-4.92(1H, m), 5.03-5.27(2H, m), 6.92-8.28(7H, m)  
赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1705, 1652, 1523, 1442, 1347, 1268, 1170, 1035

(3) (1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(910mg)を乾燥アセトニトリル(10ml)に溶かし、氷冷下ジフェニルホスホリルクロリド(560 $\mu$ l)とジイソプロピルエチルアミン(470 $\mu$ l)を滴下し、同条件下30分攪拌した。次いで、(2)で得た化合物(1140mg)のアセトニトリル溶液(10ml)とジイソプロピルエチルアミン(435 $\mu$ l)を滴下し、氷冷下2時間攪拌したのち、4℃にて一夜静置した。反応液を等量の水で希釈し、炭酸水素ナトリウム(800mg)を加えたのち、逆相シリカゲル(コスモシル75C<sub>18</sub>-PREP、ナカライ)(200ml)を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、アセトニトリル-水(1:1)で展開した。目的の画分を集めて濃縮し、粉末状の(1R, 5S, 6S)-2-[4-(2S, 4S)-2-[4-(イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イルカルボニル]-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(1.40g)を得た。

【0107】核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.12-1.20(6H, m), 1.58-1.90(3H, m), 1.91-2.06(2H, m), 2.62-2.79(1H, m), 2.80-2.97(1H, m), 3.06-3.37(4H, m), 3.55-3.70(1H, m), 3.71-3.93(1H, m), 3.94-4.56(5H, m), 4.74-4.97(1H, m), 5.04-5.49(5H, m), 6.81-8.28(11H, m)

赤外線吸収スペクトル $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1773, 1710, 1656, 1522, 1346, 1208

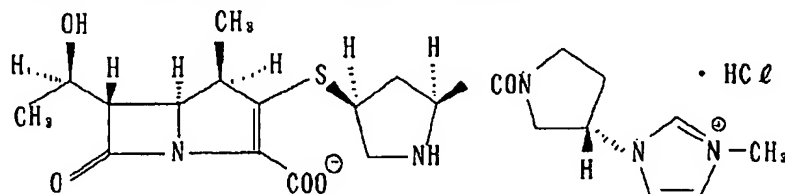
(4) (3) で得た化合物(1000mg)を乾燥アセトニトリル(10ml)に溶かし、氷冷下にトリフルオロメタンスルホン酸メチル(150 $\mu$ l)を滴下し、同温にて10分間、次いで室温にて30分攪拌した。反応液を濃縮して得た残渣(1213mg)をテトラヒドロフラン(20ml)と水(15ml)の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム-炭素触媒(1.3g)を加え、水素ガス中、28℃~30℃にて1.7時間激しく攪拌した。触媒を濾過して除き、濾

77

液をエーテル洗浄(100ml×3回)した。水層を減圧濃縮したのち、イオン交換カラムクロマトグラフィー(ダウエックス1-X4、Cl-型、30ml)に付し、水で展開した。目的の画分を濃縮し、逆相シリカゲル(コスモシール75C<sub>18</sub>-PREP、50ml)を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、水で溶出した。目的の画分を集めて、凍結乾燥し、無色粉末状の標記化合物(260mg)を得た。

【0108】紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> nm: 297

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, D<sub>2</sub>O, 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d<sub>4</sub>) δ ppm : 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.29(3H, d, J=6.0Hz), 1.88-2.09(3H, m), 2.28-2.43(2H, m), 2.96-3.16(2H, m), 3.33-3.55(4H, m), 3.73-3.87(1H, m), 3.90(3H, s), 3.91-4.12(2H, m), 4.20-4.31(2H, m), 4.55-4.73(2H, m), 4.83-4.93(1H, m), 7.47(1H, s), 7.57-7.60(1H, m), 8.85(1H, d, J=7.9Hz)



【0110】(1) (2S, 4S) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジンカルボン酸(2500mg)と(3R) - 3 - (イミダゾール-1-イル) ピロリジン(805mg)を用いて、実施例10 - (1)と同様の操作を行い、粉末状の(2S, 4S) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 2 - [(3R) - 3 - (イミダゾール-1-イル) ピロリジン-1-イルカルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン(2540mg)を得た。

【0111】赤外線吸収スペクトルν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 1708, 1656, 1609, 1512, 1438, 1404, 1345, 1246, 1173, 1110

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.88-2.05(1H, m), 2.15-2.31(1H, m), 2.36-2.57(2H, m), 3.02-3.18(1H, m), 3.31-3.40(1H, m), 3.49-3.63(1H, m), 3.73 and 3.74(2H, s×2), 3.78 and 3.79(3H, s×2), 3.80-4.08(3H, m), 4.26-4.48(2H, m), 4.71-4.89(1H, m), 5.00-5.34(2H, m), 6.76-7.60(9H, m), 8.15-8.27(2H, m)

(2) (1)で得た化合物(2.5g)を、実施例10 - (2) ~ (3)と同様の反応、操作に付し、粉末状の(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(3R) - 3 - (イミダゾール-1-イル) ピロリジン-1-イルカルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキエチル] - 1-メチル-1

78

\*84(1H, m), 3.90(3H, s), 3.91-4.12(2H, m), 4.20-4.31(2H, m), 4.55-4.73(2H, m), 4.83-4.93(1H, m), 7.47(1H, s), 7.57-7.60(1H, m), 8.85(1H, d, J=7.9Hz)

赤外線吸収スペクトルν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 1758, 1652, 1599, 1374, 1271, 1233, 1166

実施例11

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(3S) - 3 - (3-メチルイミダゾリオ) ピロリジン-1-イルカルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩

【0109】

【化50】

-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(2.31g)を得た。

【0112】核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.25-1.39(6H, m), 2.00-2.80(4H, m), 3.25-4.96(13H, m), 5.05-5.53(4H, m), 6.82-8.29(11H, m)

(3) (2)で得た化合物(1.2g)を実施例10 - (4)と同様の反応操作に付し、無色粉末状の標準化合物(340mg)を得た。

【0113】核磁気共鳴スペクトル(270MHz, D<sub>2</sub>O, 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸-d<sub>4</sub>) δ ppm : 1.19-1.31(6H, m), 1.82-2.07(1H, m), 2.40-2.58(1H, m), 2.60-2.80(1H, m), 2.92(1H, m), 3.32-3.51(3H, m), 3.71-4.31(11H, m), 3.60-3.75(1H, m), 5.17-5.27(1H, m), 7.50 and 7.54(1H, s×2), 7.60(1H, s), 8.90 and 8.92(1H, s×2)

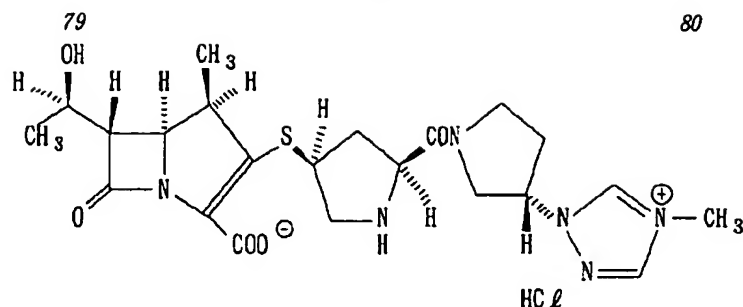
紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> nm: 297

実施例12

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(3S) - 3 - (4-メチル-1-1, 2, 4-トリアゾリオ) ピロリジン-1-イルカルボニル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩

【0114】

【化51】



【0115】 (1) (2S, 4S) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジンカルボン酸 (768mg) を乾燥テトラヒドロフラン (8ml) に溶解し 0℃ に冷却してトリエチルアミン (191mg) を加え、次いでピパロイルクロリド (218mg) を加え、同温で5分間攪拌した。次いで (3S) - 3 - (1-1, 2, 4-トリアゾリル) ピロリジントリフルオロ酢酸塩 (238mg) (ジイソプロピルエチルアミン (440mg) と乾燥アセトニトリル (6ml) の混合物を加え、徐々に昇温し、0℃ で15分、室温で2時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (展開剤酢酸エチル/メタノール 7/1) で精製すると粉末状の (2S, 4S) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 2 - [(3S) - 3 - (1-1, 2, 4-トリアゾリル) - 1 - ピロリジニルカルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (803mg) が得られた。

【0116】 赤外線吸収スペクトル (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1709, 1656, 1512, 1346, 857, 738  
核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.40-1.70 (1H, m), 2.20-2.80 (2H, m), 2.95-3.15 (1H, m), 3.15-3.95 (11H, m), 4.35-4.65 (1H, m), 5.00-5.30 (4H, m), 6.80-6.95 (2H, m), 7.20-7.35 (2H, m), 7.40-7.70 (2H, m), 8.00 (1H, m), 8.13-8.26 (2H, m), 8.49-8.61 (1H, m)

(2) (1) で得られた化合物 (783mg) をアニソール (1.5ml) に懸濁させ、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (7.5ml)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.24ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣をヘキサンで洗いアニソールを除き、更にジエチルエーテルを入れ生成物を固化して碎き、デカントするという手法を数回行って洗浄し粉末を得た。さらにそれを酢酸エチル 40ml、炭酸水素ナトリウム水溶液 5ml と混合して分液して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮して粉末状の (2S, 4S) - 4 - メルカプト - 2 - [(3S) - 3 - (1-1, 2, 4-トリアゾリル) - 1 - ピロリジニルカルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (713mg) を得た。

【0117】 赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1706, 1652, 1522, 1346, 857, 739

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.15-1.25 (1H, m), 1.50-1.80 (1H, m), 2.20-2.60 (2H, m), 2.60-2.90 (1H, m), 3.10-4.10 (8H, m), 4.40-4.65 (1H, m), 5.00-5.30 (2H, m), 7.45-7.70 (2H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.10-8.30 (2H, m), 8.50-8.62 (1H, m)

(3) (1R, 5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 - カルババナム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (486mg) を乾燥アセトニトリル (5ml) に溶解し、氷冷下ジフェニルホスホリルクロリド (379mg) とジイソプロピルエチルアミン (182mg) を滴下し、同温で1時間攪拌した。次いで、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (173mg) と (2S, 4S) - 4 - メルカプト - 2 - [(3S) - 3 - (1-1, 2, 3-トリアゾリル) - 1 - ピロリジニルカルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジンの粉末 (690mg) の乾燥アセトニトリル溶液 (4ml) を滴下し、同温度で6時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗った。水層は塩化メチレンで抽出し、すべての有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (展開剤酢酸エチル/メタノール = 5/1) で精製すると粉末状の (1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(3S) - 3 - (1-1, 2, 4-トリアゾリル) - 1 - ピロリジニルカルボニル] - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ] 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (744mg) が得られた。

【0118】 赤外線吸収スペクトル  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1772, 1709, 1655, 1607, 1522, 1346, 854, 738

核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO- $d_6$ + $D_2O$ )  $\delta$  ppm : 1.50-1.80 (1H, m), 2.20-2.50 (2H, m), 2.70-2.95 (2H, m), 3.10-4.30 (12H, m), 4.45-4.75 (1H, m), 5.00-5.50 (4H, m), 7.45-7.78 (4H, m), 7.80-8.00 (1H, m), 8.15-8.28 (4H, m), 8.50-8.60 (1H, m)

(4) (3) で得られた化合物 (528mg) を乾燥アセ

トニトリル(6ml)に溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸メチル(121mg)を加え、同温で30分間攪拌した。溶剤を留去して得られた粉末状の生成物をテトラヒドロフラン(7ml)、水(5ml)の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素触媒(1g)の存在下、室温で1時間水素添加した。触媒を濾過して除き、テトラヒドロフランを減圧下で留去した後、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層は減圧下で濃縮した後、イオン交換のクロマトグラフィー(ダウケミカル社製、ダウエックス1-X4 50~100MESH, C1 FORM)に付し、水で溶出して所望の化合物を含む画分を集めて減圧下1.5mlまで濃縮した。

【0119】この水溶液をカラム(ナカライ社製コスモシル75 C<sub>18</sub>-ブレップ)に付し、水により溶出した。所望の化合物を含む画分を合わせて濃縮し、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物(85mg)を得た。

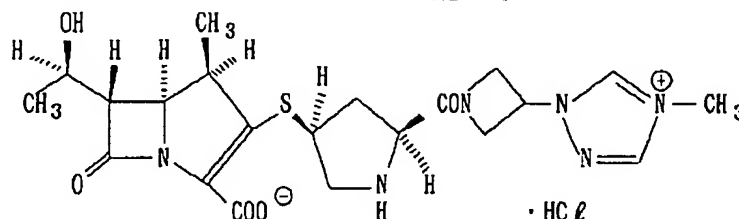
【0120】紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub>: nm: 296.7

# 実施例13

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-(3-(4-メチル-1-1, 2, 4-トリアゾリ-1-イルカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート 塩酸塩

【0121】

【化52】



【0122】(1)(2S, 4S)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-ピロリジンカルボン酸(1.13g)を乾燥テトラヒドロフラン(11ml)に溶解して0℃に冷却してトリエチルアミン(280mg)を加え、次いでピバロイルクロリド(320mg)を加え、同温で5分間攪拌した。次いで実施例15-(1)(2)のイミダゾールの代わりに1, 2, 4-トリアゾールを用いて合成した3-(1-1, 2, 4-トリアゾリル)アゼチジン塩酸塩(1.36g)とジイソプロピルエチルアミン(956mg)と乾燥アセトニトリル6mlを加え、0℃で30分、次いで室温で30分攪拌した。反応液を濾過して溶剤を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(展開剤酢酸エチル/メタノール 10/1)で精製すると粉末状の(2S, 4S)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-2-[(3-(1-1, 2, 4-トリアゾリル)-1-アゼチジニルカルボニル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(870mg)が得られた。

【0123】紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub>: nm: 296.7

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.60-1.80(1H, m), 2.50-2.70(1H, m), 3.00-3.15(1H, m), 3.15-3.

25(1H, m), 3.65-3.90(6H, m), 4.05-4.80(4H, m), 5.10-5.50(4H, m), 6.88(2H, d, J=8.50Hz), 7.27(2H, d, J=8.36Hz), 7.59-7.62(2H, m), 7.90-8.10(1H, m), 8.21-8.28(2H, m), 8.57-8.66(1H, m)

(2)(1)で得られた化合物(858mg)をアニソール(1.7ml)に懸濁させ、氷冷下、トリフルオロ酢酸(8.4ml)、トリフルオロメタンスルホン酸(0.27ml)を加え、0℃で30分、次いで室温で30分攪拌した。溶剤を留去し、残渣をヘキサンで洗ってアニソールを除き、ジエチルエーテルを入れて更に洗い、得られた化合物を酢酸エチル(100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)と混合し分液、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濾過、濃縮し、白色粉末状の(2S, 4S)-4-メルカプト-2-[(3-(1-1, 2, 4-トリアゾリル)-1-アゼチジニルカルボニル)-1-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(873mg)が得られた。

【0124】紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub>: nm: 296.7

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ ppm: 1.70-1.85(1H, m), 2.60-2.75(1H, m), 3.05-3.25(1H, m), 3.25-3.40(1H, m), 3.65-4.90(7H, m), 5.10-5.50(4H, m), 7.55-7.70(2H, m), 7.95-8.15(1H, m), 8.20-8.30(2H, m), 8.55-8.70(1H, m)

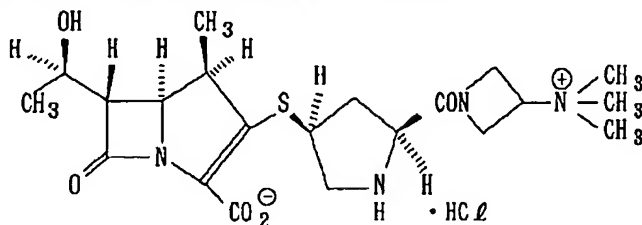
(3)(1R, 5R, 6S)-2-(ジフェニルホスホ

リルオキシ) 6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(886mg)を乾燥アセトニトリル(10ml)に溶解し、氷冷下ジソプロピルエチルアミン(0.26ml)及び乾燥アセトニトリル5mlに溶解した(2S, 4S)-4-メルカプト-2-[(3-(1-1, 2, 4-トリアゾリル)-1-アゼチジニルカルボニル)-1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)ピロリジン(873mg)を同時に加え、同温で3時間撹拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈して、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層は硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧で濃縮して、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー(展開液 酢酸エチル:メタノール 6:1→4:1)で精製すると粉末状の(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3-(1-1, 2, 4-トリアゾリル)-1-アゼチジニルカルボニル)-1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸4-ニトロベンジルエステル(661mg)が得られた。

【0125】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3402, 1709, 1665, 1608, 854, 738

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.10-1.30(6H, m), 1.75-1.90(1H, m), 2.70-2.85(1H, m), 3.55-3.65(1H, m), 3.20-5.10(12H, m), 5.15-5.55(5H, m), 7.55-7.80(4H, m), 7.95-8.10(1H, m), 8.20-8.30(4H, m), 8.55-8.75(1H, m)

(4) (3) で得られた化合物660mgを乾燥アセトニトリル7mlに溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスル\*



【0129】(1) (2S, 4S)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)-2-ピロリジニルカルボン酸(2.05g)を乾燥アセトニトリル(20ml)に溶解し、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.78g)を加え、40℃で1時間撹拌した。これを、3-アミノアゼチジン2塩酸塩(1.00g)とジソプロピルエチルアミン(2.40ml)とのメタノール(10ml)溶液に、氷冷下、滴下によって加え、同温にて1時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水の順で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで脱水、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ

\*ホン酸メチル(154mg)を加え、同温で30分間撹拌した。溶剤を留去して得られた粉末状の生成物をテトラヒドロフラン(14ml)、水(14ml)の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素触媒(1.6g)の存在下、室温で1時間水素添加した。触媒を濾過して除き、テトラヒドロフランを減圧下で留去した後、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層は減圧下で濃縮した後、イオン交換のクロマトグラフィー(ダウケミカル社製、ダウエックス1-X4 50~100MESH, C1 FORM)に付し、水で溶出して所望の化合物を含む画分を集めて濃縮した。

【0126】この水溶液をカラム(ナカライ社製コスモシール75C18-ブレップ)に付し、水により溶出した。所望の化合物を含む画分を合わせて濃縮し、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物(139mg)を得た。

【0127】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3390, 1759, 1664, 1586, 1455, 1369

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $D_2O$ , 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm: 1.21(3H, d, J=5.99Hz), 1.29(3H, d, J=6.29Hz), 1.80-2.20(2H, m), 2.90-3.10(1H, m), 3.30-3.40(1H, m), 3.40-3.50(1H, m), 3.75-3.80(1H, m), 4.20-4.30(2H, m), 3.90-5.20(8H, m), 5.45-5.65(1H, m), 5.70-5.80(1H, m), 8.96, 8.97(1H, S×2)

#### 実施例14

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3-トリメチルアンモニオアゼチジン-1-イルカルボニル)ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボキシレート塩酸塩

【0128】

【化53】

マトグラフィー(メルク社製、シリカゲル60 938 5 100g)に付し、酢酸エチル:メタノール(65:35)で溶出した画分から、アモルファス状の(2S, 4S)-2-[(3-アミノアゼチジン-1-イルカルボニル)-4-(4-メトキシベンジルチオ)-1-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)ピロリジン(2.56g)を得た。

【0130】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1708, 1660, 1609, 1513, 1442, 1404, 1346, 1248

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.88-2.04(1H, m), 2.38-3.20(4H, m), 3.25-3.34(1H, m), 3.67-4.62(6H, m), 3.72(2H, s), 3.78, 3.79(3H, s×2), 5.09-5.37(2

85

H, m), 6.84 (2H, d, J=8.78Hz), 7.22 (2H, d, J=8.78), 7.45 (2H, d, J=8.78Hz), 8.21 (2H, d, J=8.78Hz)

(2) (2S, 4S) - 2 - (3-アミノアゼチジン-1-イルカルボニル) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.75g) に氷冷下、ぎ酸 (644mg) と35%ホルムアルデヒド液 (750mg) を加え、50℃で5時間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を留去し、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン/酢酸エチル/メタノール=45/45/10で溶出した画分から無色粉末状の (2S, 4S) - 2 - (3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イルカルボニル) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.45g) を得た。

【0131】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1710, 1664, 1609, 1513, 1442, 1403, 1345, 1248, 1172

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.86-2.05 (1H, m), 2.11, 2.13, 2.27 (6H, s $\times$ 3), 2.34-2.52 (1H, m), 2.83-3.36 (3H, m), 3.73 (2H, s), 3.79, 3.80 (3H, s $\times$ 2), 3.68-4.51 (6H, m), 5.05-5.36 (2H, m), 6.85 (2H, d, J=8.52Hz), 7.23 (2H, d, J=8.52Hz), 7.46, 7.50 (2H, d $\times$ 2, J=8.57Hz), 8.23 (2H, d, J=8.57Hz)

(3) (2) で得られた化合物 (1.47g) をアニソール (3.02ml) に溶解させ、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (1.071ml)、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.488ml) を加え、同温度で1時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣をn-ヘキサン及びエーテルの順に、デカンテーションをくり返すことにより洗浄した。残渣に、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶剤を留去することにより、粉末状の標記化合物 (2S, 4S) - 2 - (3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イルカルボニル) - 4 - メルカプト-1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1.01g) を得た。

【0132】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1710, 1645, 1607, 1517, 1459, 1432, 1403, 1343, 1169

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 1.87-2.05 (2H, m), 2.11, 2.13, 2.25 (6H, s $\times$ 3), 2.58-2.73 (1H, m), 2.82-3.46 (3H, m), 3.75-4.54 (6H, m), 5.05-5.37 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=8.57Hz), 8.22 (2H, d, J=8.57Hz)

(4) (1R, 5R, 6S) - 2 - (ジフェニルホスホリルオキシ) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (1.43g) の乾燥アセトニトリル (25ml) 溶液に、氷冷下、(2S, 4S) - 2 - (3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル

86

カルボニル) - 4 - メルカプト-1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (0.98g) の乾燥アセトニトリル (20ml) 溶液とジイソプロピルエチルアミン (0.418ml) を同時に滴下し、同温度で2時間攪拌した。さらに冷蔵庫中に一夜放置後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノール=75/25で溶出した画分を合せて濃縮し、粉末状の (1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イルカルボニル) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸4-ニトロベンジルエステル (1.16g) を得た。

【0133】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1774, 1712, 1663, 1607, 1522, 1456, 1404, 1346

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $CDCl_3 + D_2O$ )  $\delta$  ppm : 1.26 (3H, d, J=7.11Hz), 1.36 (3H, d, J=6.13Hz), 2.00-2.18 (1H, m), 2.10, 2.14, 2.25, 2.28 (6H, s $\times$ 4), 2.51-2.73 (1H, m), 2.86-4.56 (13H, m), 5.08-5.54 (4H, m), 7.50 (2H, d, J=8.57Hz), 7.65 (2H, d, J=8.57Hz), 8.23 (4H, d, J=8.57Hz)

(5) (4) で得られた化合物 (1.00g) を乾燥アセトニトリル (12ml) に溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸メチル (243mg) を加え、同温度で1時間攪拌した。溶剤を留去して得られた粉末状の生成物をテトラヒドロフラン (20ml)、水 (20ml) の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素触媒 (1.00g) の存在下、室温で2時間水素添加した。触媒を濾過して除き、濾液をエーテルで洗浄し、水層を減圧濃縮した後、残渣をイオン交換カラムクロマトグラフィー (ダウケミカル社製、ダウエックス1-X4 50~100メッシュ、Cl<sup>-</sup>型) に付し、水で溶出した。所望の画分を濃縮し、これを、逆相カラムクロマトグラフィー (ナカライテスク製 コスモシール75 C<sub>18</sub>-PREP) に付し、水より溶出した画分から、所望の化合物を含む画分を濃縮、凍結乾燥することにより粉末状の目的化合物 (265mg) を得た。

【0134】紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O)  $\lambda_{max}$  nm : 296

赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1758, 1665, 1594, 1482, 1373, 1285, 1255, 1145

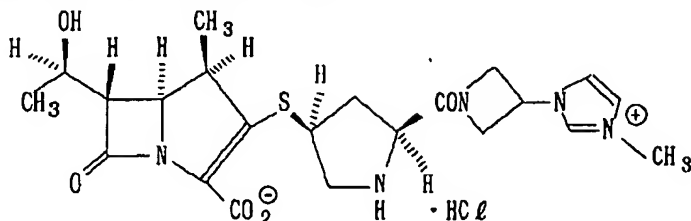
核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $D_2O$ , 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm : 1.21 (3H, d, J=7.17Hz), 1.28 (3H, d, J=6.29Hz), 1.98-2.09 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.21, 3.22 (9H, s $\times$ 2), 3.32-3.50 (3H, m), 3.78

87

(1H, dd, J=12.26, 6.60Hz), 4.01-4.12(1H, m), 4.20-4.29(2H, m), 4.43-4.85(6H, m)

## 実施例15

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (3 - (3 - メチル - 1 - イミダゾリル) アゼチジン - 1 - イルカルボニル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 \*



【0136】(1) 水素化ナトリウム(55%含有2.10g)のジメチルホルムアミド(25ml)懸濁液に氷冷下、イミダゾール(3.20g)のジメチルホルムアミド(25ml)溶液を加えた。室温で1時間攪拌後、1-ベンツヒドリル-3-メタンスルホンオキシアゼチジン(5.00g)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液を加え、70℃、17時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水及び食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノール=95/5で溶出した画分から粉末状の1-ベンツヒドリル-3-(1-イミダゾリル)アゼチジン(2.88g)を得た。

【0137】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1490, 1452, 1311, 1236, 1074, 905, 755, 707

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 3.23-3.35(2H, m), 3.60-3.69(2H, m), 4.43(1H, s), 4.67-4.79(1H, m), 7.08-7.69(13H, m)

(2) (1) で得られた化合物(3.20g)のメタノール(30ml)溶液に、氷冷下、10%塩化水素メタノール溶液(8.90ml)を加えた。次いで20%水酸化パラジウム炭素触媒(1.60g)を加え、50℃で40分間水素添加をおこなった。触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルを用いて洗浄し、減圧乾燥することにより粉末状の3-(1-イミダゾリル)アゼチジン二塩酸塩を得た。

【0138】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1581, 1554, 1509, 1435, 1303, 1092, 839, 637, 623

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.27-4.35(2H, m), 4.39-4.46(2H, m), 5.40-5.50(1H, m), 7.48(1H, s), 8.03(1H, s), 8.85(1H, s)

(3) (2S, 4S) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - ピロリジンカルボン酸(3.80g)を乾燥アセトニトリル(40ml)に溶解し、N, N'-カルボニルジイミダゾール(1.65g)を加え、40℃で1時間攪拌した。この反応液に、(2)で得られた化合物(2.00g)とジソ

88

\* - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシレート 塩酸塩

【0135】

【化54】

プロピルエチルアミン(2.90g)の乾燥アセトニトリル(30ml)及びメタノール(5ml)溶液を室温下に加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノール=85/15で溶出した画分から粉末状の(2S, 4S) - 2 - [(3 - (1-イミダゾリル)アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 4 - (4-メトキシベンジルチオ) - 1 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(4.00g)を得た。

【0139】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1706, 1667, 1609, 1512, 1442, 1403, 1346, 1245

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 2.05-3.38(4H, m), 3.75(2H, s), 3.79(3H, s), 4.12-5.45(9H, m), 6.84-8.29(11H, m)

(4) (3) で得られた化合物(4.00g)をアニソール(7.88ml)に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸(27.9ml)、トリフルオロメタンスルホン酸(1.27ml)を加え、同条件下で1時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣をn-ヘキサン及びジエチルエーテルを用いて洗浄し、減圧乾燥することにより粉末状のトリフルオロメタンスルホン酸塩とした。本化合物に、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチル層を食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶剤を留去することにより粉末状の標記化合物(3.10g)を得た。

【0140】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 2606, 1746, 1722, 1623, 1569, 1468, 1419, 1378, 1344, 1250

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $CDCl_3 + D_2O$ )  $\delta$  ppm: 2.01-3.50(4H, m), 4.00-5.35(9H, m), 7.10-8.30(7H, m)

(5) (1R, 5R, 6S) - 2 - (ジフェニルホスホリルオキシ) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル(4.27g)の乾燥アセトニトリル(55ml)溶液に氷冷下、(2S, 4S) - 2 - [(3 - (1-イミダゾリル)アゼチジン - 1

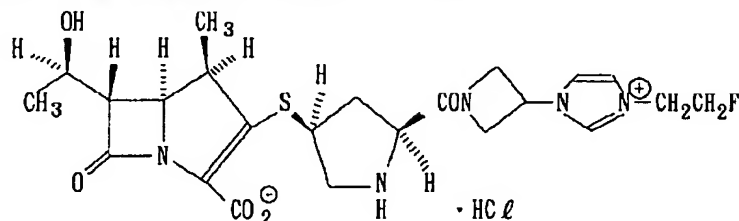
89

－イルカルボニル〕－4－メルカプト－1－（4－ニトロベンジルオキシカルボニル）ピロリジン（3.10g）の乾燥アセトニトリル（25ml）とジイソプロピルエチルアミン（1.25ml）を同時に滴下し、同温度で1時間、さらに冷蔵庫中一夜放置した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈し水及び食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン／酢酸エチル／メタノール＝7／7／6で溶出した画分を合せて濃縮し、粉末状の（1R, 5S, 6S）－2－〔（2S, 4S）－2－〔3－（1－イミダゾリル）アゼチジン－1－イルカルボニル〕－1－（4－ニトロベンジルオキシカルボニル）ピロリジン－4－イルチオ〕－6－〔（1R）－1－ヒドロキシエチル〕－1－メチル－1－カルバベン－2－エム－3－カルボン酸4－ニトロベンジルエステル（2.94g）を得た。

【0141】赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1772, 1708, 1667, 1607, 1522, 1449, 1403, 1346, 1209

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $CDCl_3 + D_2O$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (3H, d, J=7.19Hz), 1.36 (3H, d, J=6.14Hz), 2.15-5.55 (19H, m), 7.10-8.28 (11H, m)

(6) (5) で得られた化合物（1.72g）を乾燥アセトニトリル（18ml）に溶解し、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸メチル（0.28ml）を加え、同温度で1時間攪拌した。溶剤を留去して得られた粉末状の生成物を\*



【0144】実施例15－(5) で得られた化合物（0.87g）を乾燥アセトニトリル（10ml）に溶解し、1－ブロモ－2－フルオロエタン（0.63ml）、よう化ナトリウム（0.84g）、炭酸ナトリウム（80ml）を加え、14時間、加熱、還流した。不溶物を濾過し、濾液を濃縮後、残渣を塩化メチレン及びエーテルの順に、デカンテーションをくり返す事により洗浄し、減圧乾燥して粉末状物（0.494g）を得た。この化合物をテトラヒドロフラン（12.5ml）、水（12.5ml）に溶解し、10%パラジウム炭素触媒（0.48g）を加えた後、室温で1時間水素添加をおこなった。実施例13－(4)と同様に処理、精製、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物（42mg）を得た。

【0145】赤外線吸収スペクトル( $H_2O$ )  $\lambda_{max}$  nm : 297

赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1759, 1664, 1597, 1563, 1467, 1374, 1284, 1222, 1183

90

\*テトラヒドロフラン（30ml）、水（30ml）の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素触媒（2.10g）の存在下、室温で2時間水素添加した。実施例13－(4)と同様に処理、精製、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物（383mg）を得た。

【0142】赤外線吸収スペクトル( $H_2O$ )  $\lambda_{max}$  nm : 296

赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1759, 1664, 1597, 1561, 1466, 1373, 1284, 1184, 1147

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $D_2O$ , 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm : 1.21 (3H, d, J=7.21Hz), 1.29 (3H, d, J=6.38Hz), 2.00-2.14 (1H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.30-3.51 (3H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.01-4.10 (1H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 4.55-4.96 (4H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 9.00, 9.02 (1H, s $\times$ 2)

実施例16

（1R, 5S, 6S）－2－〔（2S, 4S）－2－〔3－〔3－（2－フルオロエチル）－1－イミダゾリル〕アゼチジン－1－イルカルボニル〕ピロリジン－4－イルチオ〕－6－〔（1R）－1－ヒドロキシエチル〕－1－メチル－1－カルバベン－2－エム－3－カルボキシレート 塩酸塩

【0143】

【化55】

核磁気共鳴スペクトル(270MHz,  $D_2O$ , 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム- $d_4$ )  $\delta$  ppm : 1.21 (3H, d, J=6.97Hz), 1.28 (3H, d, J=6.28Hz), 2.02-2.14 (1H, m), 2.93-3.07 (1H, m), 3.31-3.51 (3H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.41-4.49 (1H, m), 4.54-4.98 (9H, m), 5.48-5.59 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.88 (1H, s), 9.15, 9.17 (1H, s $\times$ 2)

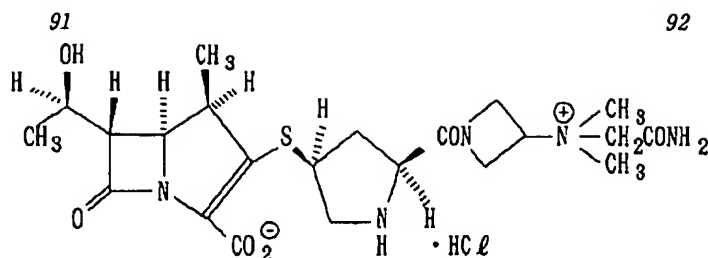
実施例17

（1R, 5S, 6S）－2－〔（2S, 4S）－2－〔3－（カルバモイルメチル）ジメチルアンモニオ〕アゼチジン－1－イルカルボニル〕ピロリジン－4－イルチオ〕－6－〔（1R）－1－ヒドロキシエチル〕－1－メチルカルバベン－2－エム－3－カルボキシレート 塩酸塩

【0146】

【化56】





【0147】実施例14-(4)で得られた化合物(0.60g)を乾燥アセトニトリル(8ml)に溶解し、2-ヨードアセトアミド(0.74g)を加え、70℃で2時間攪拌した。溶剤を留去し、残渣を塩化メチレン及びエーテルの順に、デカンテーションをくり返すことにより洗浄し、減圧乾燥して粉末状物(0.90g)を得た。この化合物をテトラヒドロフラン(24ml)、水(16ml)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(0.95g)を加えた後、室温で1.5時間水素添加を行なった。

【0148】実施例13-(4)と同様に処理、精製、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物(156mg)を得た。

【0149】紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> nm : 200  
97  
赤外線吸収スペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 1767, 1701, 1607, 1521, 1445, 1404, 1346, 1170

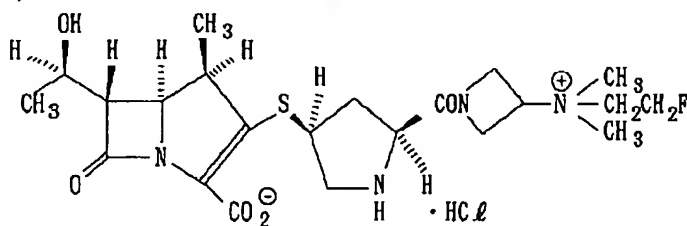
\*核磁気共鳴スペクトル(270MHz, D<sub>2</sub>O, 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d<sub>4</sub>) δ ppm : 1.21(3H, d, J=7.18Hz), 1.29(3H, d, J=6.37Hz), 1.98-2.10(1H, m), 2.93-3.04(1H, m), 3.38, 3.40(6H, s×2), 3.30-3.50(3H, m), 3.74-3.80(1H, m), 4.01-4.10(1H, m), 4.15-4.30(4H, m), 4.43-4.88(5H, m), 4.94-5.03(1H, m)

#### 実施例18

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[[3-[(2-フルオロエチル)ジメチルアンモニオ]アゼチジン-1-イルカルボニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート 塩酸塩

【0150】

【化57】



【0151】実施例14-(4)で得られた化合物(715mg)を乾燥アセトニトリル(7ml)に溶解し、1-ブロモ-2-フルオロエタン(1.22g)、よう化ナトリウム(721mg)、炭酸ナトリウム(67mg)を加え、23時間、加熱、還流した。不溶物を濾過し、濾液を濃縮後、残渣を塩化メチレン及びエーテルの順に、デカンテーションをくり返す事により洗浄し、減圧乾燥して粉末状物(400mg)得た。この化合物をテトラヒドロフラン(8ml)、水(8ml)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(0.40g)を加えた後、室温で1.5時間水素添加をおこなった。実施例13-(4)と同様に処理、精製、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物(39mg)を得た。

【0152】紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> nm : 200  
96  
赤外線吸収スペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 1759, 1668, 1

598, 1476, 1374, 1285, 1226, 1180

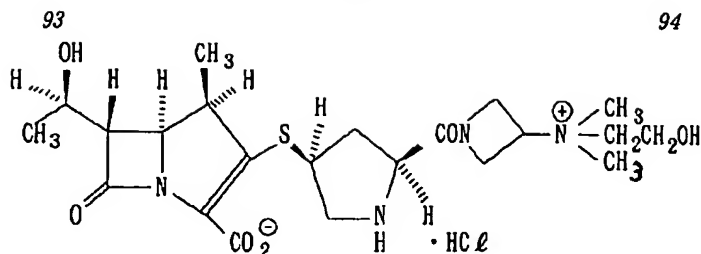
核磁気共鳴スペクトル(270MHz, D<sub>2</sub>O, 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d<sub>4</sub>) δ ppm : 1.21(3H, d, J=7.18Hz), 1.28(3H, d, J=6.26Hz), 1.98-2.10(1H, m), 2.93-3.04(1H, m), 3.27, 3.29(6H, s×2), 3.33-3.51(3H, m), 3.75-3.92(3H, m), 4.02-4.11(1H, m), 4.20-4.28(2H, m), 4.43-4.85(6H, m), 4.90-5.06(2H, m)

#### 実施例19

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[[3-[(2-ヒドロキシエチル)ジメチルアンモニオ]アゼチジン-1-イルカルボニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシレート 塩酸塩

【0153】

【化58】



【0154】実施例14-(4)で得られた化合物(0.65g)を乾燥アセトニトリル(7ml)に溶解し、2-ヨードエタノール(1.05g)を加え、5時間加熱、還流した。溶剤を留去し、残渣を塩化メチレン及びエーテルの順に、デカンテーションをくり返すことにより洗浄し、減圧乾燥して粉末状物(0.84g)を得た。この化合物をテトラヒドロフラン(21ml)、水(14ml)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(0.90g)を加えた後、室温で1.5時間、水素添加をおこなった。実施例13-(4)と同様に処理、精製、凍結乾燥して無色粉末状の目的化合物(55mg)を得た。

【0155】紫外線吸収スペクトル(H<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub>: nm: 2

97

赤外線吸収スペクトル(KBr) ν<sub>max</sub>: cm<sup>-1</sup>: 1758, 1665, 1595, 1477, 1374, 1261, 1227, 1149

核磁気共鳴スペクトル(270MHz, D<sub>2</sub>O, 内部標準トリメチルシリルプロピオン酸ナトリウム-d<sub>4</sub>) δ ppm: 1.21(3H, d, J=7.20Hz), 1.28(3H, d, J=6.36Hz), 1.98-2.10(1H, m), 2.93-3.04(1H, m), 3.25, 3.26(6H, s×2), 3.31-3.60(5H, m), 3.77(1H, dd, J=12.23, 6.63Hz), 4.00-4.10(3H, m), 4.21-4.29(2H, m), 4.42-4.86(6H, m)

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. <sup>5</sup> | 識別記号                     | 庁内整理番号  | F I      | 技術表示箇所                   |
|----------------------------|--------------------------|---------|----------|--------------------------|
| A 6 1 K                    | 31/41                    | 9360-4C |          |                          |
|                            | 31/415                   | 9360-4C |          |                          |
|                            | 31/425                   | 9360-4C |          |                          |
|                            | 31/435                   | 9360-4C |          |                          |
|                            | 31/50                    | 9360-4C |          |                          |
|                            | 31/53                    | 9360-4C |          |                          |
| (72) 発明者                   | 石川 勝也                    |         | (72) 発明者 | 大屋 哲                     |
|                            | 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 |         |          | 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 |
| (72) 発明者                   | 安田 紘                     |         | (72) 発明者 | 宇津井 幸男                   |
|                            | 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 |         |          | 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 |